

ANNEE 1969

THESE

N^o

991

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Abderraouf MEBAZAA

Né le 18 Septembre 1937 à TUNIS (Tunisie)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONSEQUENCES DE L'AUGMENTATION DES
IgM GLOBULINES SERIQUES SUR LES METABOLISMES
PROTIDIQUE, GLYCOPROTEIQUE ET LIPIDIQUE
DANS LA MALADIE DE WALDENSTROM.

Président : Mr. L. HARTMANN, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Abderraouf MEBAZAA

Né le 18 Septembre 1937 à TUNIS (Tunisie)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONSEQUENCES DE L'AUGMENTATION DES
IgM GLOBULINES SERIQUES SUR LES METABOLISMES
PROTIDIQUE, GLYCOPROTEIQUE ET LIPIDIQUE
DANS LA MALADIE DE WALDENSTROM.

Président : Mr. L. HARTMANN, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Sénèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FABQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LØPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^{re} MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
—	BRICAIRE (H.)
—	CORNET (A.)
—	HOUSSET (E.)
—	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
—	BOUR (H.)
—	BROCARD (H.)
—	CAROLI (J.)
—	FACQUET (J.)
—	LAMBLING (A.)
—	LAUNAY (Cl.)
—	PAYET (M.)
—	PERRAULT (M.)
—	SIGUIER (F.)
—	WORMS (R.)
—	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie).	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

		M.M.
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)		ANDRÉ (R.)
— — —		BOUSSER (J.)
— — —		DREYFUS (B.)
	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
	—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).		DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)		RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
à titre personnel		GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
à titre personnel		RICHEL (G.)
— —		GROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).		MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISAUD (H.)
à titre personnel		LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)		LAPLANE (R.)
à titre personnel		POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-ptysiologie (Laennec).		BROUET (G.)
à titre personnel		KREIS (B.)
— —		MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.		GROSSIORD (A.)
Electroradiologie		LEDOUX-LEBARD (M.)
—		LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.		DESGREZ (H.)
à titre personnel		FISCHGOLD (H.)
— —		TUBIANA (M.)
— —		CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).		DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)		SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)		GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)	
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)	
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)	
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)	
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)	
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)	
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)	
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)	
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)	
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)	
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)	
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
à titre personnel	LEBEAU (J.)	
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)	
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)	
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)	
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)	

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mme FORGET (F.), Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

En souvenir de mon Père,

En souvenir de ma Mère,

dont la bonté et le courage m'ont
toujours servi d'exemple.

A ma Femme,

A ma Famille et à mes Beaux-Parents,

A mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Lucien HARTMANN

qui nous a accueilli avec tant de cordialité dans son laboratoire et qui nous a initié durant trois ans à la recherche expérimentale avec une constante bienveillance.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude et le témoignage de notre profond attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. F. JAYLE

dont les importants travaux sur les glycoprotéines nous
ont beaucoup inspiré.

A MADAME S. FILITTI-WURMSER

Directeur de Laboratoire de Recherches au CNRS
(Institut de Biologie Physico-Chimique)

en témoignage de notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR P. LAZAR

Maître de Recherche de l'INSERM
(Unité des Recherches Statistiques - U 21)

qui par son aide a grandement facilité la réalisation
de cette thèse.

Qu'il veuille bien être assuré de notre profonde
reconnaissance.

A MADAME M. P. OLLIER

(INSERM)

que nous tenons à remercier pour son inestimable
et toujours cordiale collaboration sans laquelle ce
travail n'aurait pas vu le jour.

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE DE CHIMIE
CLINIQUE

(Ancienne Faculté de Médecine de Paris).

Nous avons pu poursuivre la réalisation de ce travail et en assurer l'édition grâce à une subvention de la Ligue Nationale Française Contre le Cancer.

Nous assurons son Directeur et les Membres du Comité Espoir de toute notre gratitude.

INTRODUCTION

Dysprotidémie majeure, dysglobulinémie gamma, gammopathie monoclonale, macroglobulinémie essentielle, β_2 M macroglobulinémie, paraprotéinémie M ou maladie de Waldenström.

Toutes ces désignations ne font que témoigner du chemin parcouru dans la connaissance de cette affection depuis que Waldenström en publia les premières observations en 1944-1948 (52, 59). Les découvertes récentes de cas familiaux de β_2 M macroglobulinémie (50, 68, 78) et l'observation d'aberrations chromosomiques (7, 9, 10, 11, 50) dans les cellules de la moëlle osseuse et du sang périphérique des malades semblent, à leur tour, inaugurer une étape supplémentaire.

La part des hypothèses reste cependant grande et les opinions sont encore divisées sur le choix entre un processus acquis ou génétique des troubles. Néanmoins, un ensemble de résultats, maintenant bien admis, permet de définir la maladie de Waldenström comme une hémopathie maligne, caractérisée par la prolifération dans les organes hématopoïétiques, d'un clone cellulaire de nature réticulo-lymphoïde (13, 52, 53, 59) qui sécrète en abondance une macroprotéine immune, apparemment homogène, la β_2 M ou IgM globuline de mobilité électrophorétique réputée β_2 et de constante de sédimentation avoisinant 19 S. De nombreux tests de présomption à la portée de tout laboratoire permettent d'en soupçonner l'élévation. Deux épreuves de certitude, l'ultracentrifugation analytique et l'immunoélectrophorèse, réservées à des laboratoires plus spécialisés, en apportent la confirmation en précisant le taux des fractions lourdes, et le type exact de la macroglobuline en cause.

On admet que le diagnostic d'une maladie de Waldenström nécessite la présence dans le sérum d'au moins 10 g/l de constituants lourds (50, 51, 52, 53, 59).

En dépit de la sûreté et de la précocité du diagnostic biologique, maintenant bien codifié, la maladie n'est souvent reconnue cliniquement qu'à un stade déjà avancé de son évolution à cause de sa rareté et de son polymorphisme. L'association chez une personne ayant dépassé la cinquantaine (50, 52, 59, 78), d'une anémie normochrome avec un syndrome hémorragique cutanéomuqueux épargnant rarement la muqueuse nasale et la rétine et une vitesse de sédimentation élevée, n'arrive pas toujours à orienter le diagnostic. L'anorexie, l'asthénie, l'amaigrissement, quoique signes constants, ne sont pas non plus très évocateurs. Dans la moitié des cas (41, 50), une tuméfaction ganglionnaire avec spléno-hépatomégalie apparaît simulant une leucémie lymphoïde chronique. Il arrive aussi que des localisations particulières, signalées comme rares par de nombreux auteurs (41, 52, 59, 78), rendent le diagnostic encore plus délicat. D'autres fois, des lésions osseuses avec azotémie et protéinurie de Bence Jones qui survient, selon Kappeler, dans 14 % des cas (50, 59, 78), peuvent faire porter, initialement, le diagnostic de maladie de Kahler.

Avec cette dernière affection, les frontières apparaissent particulièrement imprécises aussi bien sur le plan clinique qu'évolutif ou même hématologique (22, 52, 53, 59, 78). Ce parallélisme étroit peut maintenant s'expliquer par l'analogie de structure des différentes classes d'immunoglobulines. La maladie de Waldenström semble se ranger dans ce groupe de maladies moléculaires qui, comme les IgA, IgG ou IgD myélomes et les maladies des chaînes lourdes et des chaînes légères comportent comme altération de base, une déviation de la synthèse des immunoglobulines.

On admet actuellement (27, 28, 38, 69, 70) à la suite des travaux inaugurés par Eldman et Porter sur les IgG globulines et complétés par ceux de Deutsch et Morton (20) sur les β_2 M macroglobulines que chaque globuline anticorps comporte deux paires de chaînes polypeptidiques liées entre elles par des ponts disulfures. Les chaînes légères (κ ou λ) sont communes à toutes les immunoglobulines mais chaque classe est caractérisée par sa paire de chaînes lourdes (α_2 pour les IgA, γ_2 pour les IgG et μ_2 pour les IgM). Les protéines de Bence Jones sont tantôt des monomères, tantôt des dimères, soit stables soit dissociables de chaînes légères (69, 70). Les parties amino-terminales des quatre chaînes s'associent entre elles pour former les sites anticorps (28, 69, 70). On a pu dénombrer deux sites de combinaison avec l'antigène pour chaque molécule d'IgG et cinq sites pour la molécule d'IgM. Pour Svehag (73) cette dernière serait constituée de cinq subunités dont chacune aurait une structure analogue mais non identique à celle des IgG. La globuline myélomateuse serait selon Kunkel, Seligmann et Waldenström (69, 70, 78) probablement très semblable sinon identique à une population moléculaire très restreinte d'immunoglobuline normale.

De leur côté, S. Filliti-Wurmser et L. Hartmann (25) soutiennent que deux ou trois sortes de sous-unités de poids moléculaire différent (140.000, 160.000 et 190.000) s'associent en proportion variable en 4, 6 ou 8 pour former les oligomères des molécules d'IgM représentés par le pic principal M₁ de l'UCA (15,6 à 20,1 S). Les pics M₂ et M₃ de constante de sédimentation plus élevée (22 à 29 S et 31 à 47 S), répondent à des agrégats divers de ces différents oligomères (IgM-IgM) ainsi que de molécules plus petites du sérum, IgM-albumine (23, 24, 32, 33) ou IgM-IgG (23, 24, 32). Cette notion de polymorphisme structural des IgM s'accorde mieux avec leur grande hétérogénéité tant du point de vue de leur constante de sédimentation (22, 24, 32) que du point de vue de leur poids moléculaire qui s'échelonne entre 750.000 et plusieurs millions (32). Elle paraît également en accord avec les variations considérables du pouvoir précipitant du déterminant antigénique IgM (24, 32) et la faible diffusion en gel de gélose de certaines macroglobulines (24, 26). Ces mêmes auteurs pensent également que le trouble quantitatif s'accompagne d'une anomalie qualitative dans la synthèse des immunoglobulines pathologiques en particulier celles qui précipitent à froid (26, 32, 35).

Quelle qu'en soit la qualité, la production si démesurément accrue de cette fraction normalement mineure des immunoglobulines et qui possède la demi-vie la plus courte (38, 53) doit susciter une compétition métabolique au détriment des autres fractions sériques (53).

D'un autre côté, la présence en excès de molécules aussi particulières, localisées à 80 % dans le compartiment intravasculaire (38, 80) aura inévitablement de profonds retentissements sur l'équilibre physiologique qui existe normalement entre les différents constituants du sérum. C'est ainsi que des associations diverses ont été mises en évidence par L. Hartmann et ses collaborateurs entre les molécules complexes des IgM et des molécules circulantes plus petites, albumine, IgG et lipides (36, 37). La viscosité sérique est doublée pour une macroglobulinémie de 10 g/l et se trouve septuplée à 40 g/l d'IgM (56). Des retentissements physiques sur l'équilibre des échanges liquidiens ont été également observés (39, 40, 56, 61). Hyperviscosité et hypervolémie ont été souvent invoquées pour expliquer la symptomatologie de la maladie de Waldenström et les conditions d'apparition de sa complication majeure, le syndrome d'"hyperviscosité sérique" (39, 41, 53, 56, 61, 63, 78).

Cependant, la généralisation de l'électrophorèse sur papier et le développement de l'analyse immunoélectrophorétique ont fait découvrir un nombre de plus en plus important de patients qui présentent une augmentation modérée de leur macroglobulinémie mais qui sont par ailleurs asymptomatiques (78). Cette constatation rend très probable l'existence de seuils de concentration dont dépendent l'exté-

riorisation clinique d'une part et la sévérité du dysfonctionnement d'autre part. Il a été en effet constaté que le syndrome pathologique apparaissait lorsque la viscosité sérique doublait (56). Waldenström note de son côté que l'aggravation du stade évolutif coïncide toujours avec une augmentation des IgM et que tous les patients qui sont morts de leur macroglobulinémie ont un taux supérieur à 40 g/l (78). La plasmaphérèse reste pour cette raison, le traitement de choix dans les phases très graves de la maladie (39, 53, 56, 78).

La dysglobulinémie de la maladie de Waldenström n'est donc pas seulement le témoin de cette affection, elle est responsable par elle même de phénomènes pathologiques.

Il nous a paru intéressant d'aborder ces phénomènes secondaires par une étude systématique des différents désordres biochimiques qui peuvent accompagner l'augmentation caractéristique des IgM. En définissant la nature et l'étendue de ces retentissements sur différents métabolismes, nous pourrons, sans préjuger de la nature de cette maladie, aider à mieux comprendre certains aspects de sa pathogénie.

A notre connaissance, il y a peu de travaux déjà parus relatifs à notre sujet. Une étude parallèle effectuée sur la maladie de Kahler serait très souhaitable et permettrait certainement une interprétation plus complète de nos données sur le plan plus général des hyperimmunoglobulinémies.

CHAPITRE I

MATERIEL - METHODES - NOMENCLATURE

I - LES SERUMS ETUDIES

Les 55 sérums étudiés appartiennent tous à d'authentiques maladies de Waldenström qui ont été dépistées cliniquement dans différentes régions de la France et confirmées biologiquement au Laboratoire de Chimie Clinique de la Faculté de Médecine de Paris et à la Station Centrale d'Ultracentrifugation Analytique du CNRS à l'Institut de Biologie Physico-chimique.

Sur les 42 observations cliniques que nous avons pu consulter, la majorité présente les signes les plus caractéristiques de la maladie tels que nous les avons succinctement rappelés plus haut. Certains tableaux cités comme rares ou exceptionnels dans la littérature se retrouvent dans onze cas cardio-pulmonaires, deux cas d'atteinte osseuse avec géodes, un cas d'insuffisance rénale sévère et un cas avec localisation digestive.

Sur le plan hématologique, 80 % des malades présentent une anémie normochrome autour de 3.000.000 et 70 % une proportion d'éléments lymphocytaires supérieure à 20 % dans la moëlle osseuse. La vitesse de sédimentation est supérieure à 100 mm à la première heure dans 60 % des cas.

Notre critère de choix a été essentiellement guidé par le taux de la macroglobulinémie qui devait dépasser 10 g/l dans le sérum et la forte augmentation du déterminant antigénique β_2M à l'immunoelectrophorèse. Dans une seule observation, la macroglobulinémie n'atteint pas ce seuil (6 g/l), mais le contexte clinique et hématologique répondant aux stigmates habituels de la maladie de Waldenström ne laisse aucun doute sur son authenticité.

II - METHODES UTILISEES POUR L'ANALYSE DES CONSTITUANTS SERIQUES

A - Méthodes chimiques :

1 - Protides totaux :

Leur taux est évalué par une méthode cinétique de densimétrie d'après la technique de Barbour et Hamilton améliorée par Depaître, de Traverse et Coquelet (17).

2 - Glycoprotéines :

Les séromucoïdes sont dosés par la méthode opacimétrique de La Huerga Popper (62) et l'haptoglobine par la méthode de Connel et Smithies adaptée par J. Moretti, M. Waks et M.F. Jayle (54), au dosage à l'autoanalyseur Technicon.

3 - Lipides

a) - Les lipides totaux du sérum sont dosés par gravimétrie selon la technique décrite par Delsal (16).

b) - Le cholestérol total (19) et estérifié (18) sont extraits par un mélange alcool-éther (une partie du sérum pour 50 de solvant). La saponification pratiquée selon la technique de Bloor est appliquée aussi bien pour la mesure du cholestérol total que pour celle du cholestérol estérifié. La réaction de Liebermann-Burchard est lue au photomètre (écran rouge) entre la 25e et la 35e minute (18, 19).

c) - Les phospholipides sont dosés par la méthode de Zilversmit et Davis (82) modifiée par H. Mouray (57).

d) - Les triglycérides sériques sont évalués par dosage du glycérol après extraction et hydrolyse d'après la technique décrite par Carlson (12).

B - Méthodes électrophorétiques et immunologiques :

1 - La différenciation électrophorétique a été réalisée sur différents supports :

a) - Tous les sérums ont été étudiés sur gel d'amidon en micro-méthode selon la technique décrite par Boivin, Hugou et Hartmann (6), variante de la méthode de J. Moretti, Boussier et Jayle (55). Le tampon borate utilisé est celui préconisé par O. Smithies (71) et la coloration est faite par l'amidoschwartz 10 B.

b) - Le protidogramme est réalisé sur acétate de cellulose "microzone" (44) en cuves microzone modèle R 101 Beckman dans le tampon Durrum (pH : 8,6 et molarité 0,075). Le colorant utilisé est le rouge ponceau et l'enregistrement des bandes est effectué sur l'analytrol Beckman.

c) - Le glucidogramme (45,60) est pratiqué sur acétate de cellulose gélatineux (cellogel), dans des cuves à dimensions réduites "Chémétron" de type Köhn en utilisant le tampon Durrum (pH : 8,65 et molarité : 0,05). La coloration des bandes est faite à l'aide du réactif à l'acide periodique de Schiff (45,60) et leur enregistrement par réflexion au densitomètre intégrateur "Chromoscan" avec un filtre vert (520 m μ).

d) - Le lipidogramme (4,31) sur papier Whatman I est fait en chambre humide à évaporation ralentie et la coloration des bandes est réalisée au noir Soudan B (74).

2 - L'immunoélectrophorèse de Grabar et Williams est utilisée en micro-méthode selon la technique de J.J. Scheidegger (65).

3 - La diffusion en gélose est faite selon la variante du procédé d'Ouchterlony telle qu'elle a été décrite par Hartmann et Toilliez (34)

4 - Les immuns-sérums anti-sérum humain total et les immuns-sérums spécifiques anti-IgM, IgA, IgG et haptoglobine proviennent de Hyland and Co ou sont préparés par nos soins au Laboratoire de Chimie Clinique. La dilution limite qui donne encore une ligne de précipitation avec les immuns sérums spécifiques a été déterminée 50 fois pour les IgM et une trentaine de fois pour les autres fractions.

C - L'ultracentrifugation analytique :

Toutes les mesures ont été effectuées à la Station Centrale d'Ultracentrifugation du C.N.R.S. à l'Institut de Biologie Physico-Chimique. L'appareil utilisé est l'ultracentrifugeuse Spinco-Beckman, modèle analytique E.

Les conditions d'expériences sont les suivantes : température de 20 degrés centigrades, tampon phosphate de pH 7,3, et champ centrifuge moyen de 259.000 g.

Les sérums étudiés ont été centrifugés soit à une seule, soit à trois dilutions différentes. Pour ces derniers, les valeurs des constantes de sédimentation $S_{20,W}^0$ ont été déduites par extrapolation à dilution infinie en tenant compte de la densité et de la viscosité du tampon qui a servi aux dilutions.

La fraction lourde du sérum (macroglobulines) a été calculée par addition des pourcentages de tous les pics du diagramme qui correspondent à une constante de sédimentation supérieure à 15 unités Svedberg. La concentration sérique de cette fraction est exprimée en rapportant la somme de ces pourcentages à la protidémie du sérum correspondant (g/l).

II - METHODES ET CALCUL STATISTIQUES (48, 67)

Ont été envisagés dans ce travail :

1 - L'étude des distributions de fréquence en fonction de la concentration sérique; le calcul des moyennes arithmétiques (m), de l'écart type (σ) et de l'erreur standard (S_m).

$$S_m = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n(n-1)}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n-1}}$$

L'intervalle de confiance des moyennes ($m \pm 2 S_m$) est indiqué avec un coefficient de risque $p = 0,05$.

Pour les effectifs inférieurs à 30, nous utilisons la table de t et l'expression ($m \pm T_v S_m$).

2 - La comparaison de deux moyennes :

L'écart réduit " t " est obtenu en divisant la différence des deux moyennes $|m_1 - m_2|$ par l'écart standard (S_d) de cette différence en se référant aux formules suivantes :

$$t = \frac{|m_1 - m_2|}{S_d} ; \quad S_d^2 = \sigma^2 \cdot \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) ;$$

$$\sigma^2 = \frac{n_1 \sigma_1^2 + n_2 \sigma_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)}$$

Les valeurs limites correspondant au degré de sécurité 95 % sont lues dans la table de t quand l'un des deux échantillons a un effectif inférieur à 30.

3 - L'étude des corrélations :

a) - Chaque série de couples de valeurs est représentée par un diagramme de dispersion.

b) - La pente de la droite de régression de chaque membre par rapport à l'autre est calculée à partir de l'équation :

$$P_O = \frac{\sum (x - m_x) (y - m_y)}{\sum (x - m_x)^2}$$

c) - Le coefficient de corrélation (r) est obtenu en appliquant la formule :

$$r = \frac{\sum (x - m_x) (y - m_y)}{\sqrt{\sum (x - m_x)^2 \cdot \sum (y - m_y)^2}}$$

d) - La signification des coefficients de corrélation s'obtient en considérant l'expression :

$$t = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \cdot \sqrt{n-2}$$

et en lisant sur la table de t, la probabilité (p) correspondante pour le nombre de degré de liberté ($v = n - 2$) où n représente le nombre des paires de sondage.

IV - NOMENCLATURE ADOPTÉE

Nous utilisons dans ce travail, la nomenclature internationale consacrée aux immunoglobulines (IgA, IgG, IgM) adoptée en 1964 par l'OMS. Nous évitons, par souci de clarté, d'employer simultanément d'autres désignations telles que celle recommandée par P. Grabar (30) : β_2A , γ , β_2M . ou celle préconisée par Waldenström (79) : γ_1A , γ_2 , γ_1M

Par contre, nous ne faisons pas de distinction entre l'ensemble des constituants du pic "M" de l'ultracentrifugation et sa composante variable principale, les IgM. L' α_2 macroglobuline de Schultz ne subissant pas de variations au cours de la maladie de Waldenström, nous ne faisons ainsi que majorer toutes nos mesures d'une erreur de l'ordre du gramme. L'augmentation spécifique des IgM dans ce pic est d'ailleurs systématiquement vérifiée à l'aide des différentes méthodes immunologiques sus-citées et principalement par la technique semi-quantitative de la double diffusion en gel de gélose.

CHAPITRE II

RESULTS

I - TAUX MOYENS DE REFERENCE DES SERUMS NORMAUX

A - L'ultracentrifugation analytique :

Elle met en évidence, dans un sérum normal, trois sortes de pics : A, G et M, dont la constante de sédimentation, exprimée en unités Svedberg, se situe respectivement autour de 4 S, 6 S et 16 S (22, 26).

Le pic A comprend l'albumine vraie, toutes les α_1 globulines et certaines α_2 et β -globulines (22, 26, 66). Le pic G englobe des α_2 et β -globulines ainsi que la quasi totalité des gamma globulines (22, 26, 66). Le pic M associe des macroglobulines de mobilité électrophorétique α_2 et γ_1 (29, 35, 66). C'est la γ_1 19 S qui correspond à la β_2 M de Grabar ou encore aux IgM de la nomenclature internationale.

La moyenne arithmétique et l'écart standard des pourcentages des trois pics, établis sur dix sérums normaux (22) sont de 87% $\pm$ 5 % pour le pic A, de 10,7 % $\pm$ 5 % pour le pic G et de 2,3 % $\pm$ 0,7% pour le pic M.

En ramenant ces valeurs relatives à la protidémie normale (76 g/l) que nous avons récemment établie, nous trouvons respectivement 66,25 $\pm$ 1,20 g/l pour le pic A, 8,00 $\pm$ 0,14 g/l pour le pic G et 1,75 $\pm$ 0,028 g/l pour le pic M, la teneur normale des IgM dans ce pic étant de 0,80 $\pm$ 0,4 g/l (27).

B - Les protéines :

Les moyennes de concentration des différentes fractions protéiques ont été déterminées au cours de ce travail, sur des sérums normaux soumis aux mêmes techniques qui ont servi à l'analyse des sérums macroglobulinémiques.

Les pourcentages relatifs à chaque fraction du protidogramme sont évalués à partir de 22 sérums normaux puis rapportés au taux normal de la protidémie qui a été établie de son côté sur 40 sérums.

A partir de ces résultats, d'autres valeurs ont été déduites par simple soustraction. Elles représentent soit l'ensemble des protéines autres que les IgM ("PT - IgM") soit les globulines à l'exclusion des gamma ("Glb - γ "), soit les gamma sans les IgM (" γ - IgM").

Nous avons réuni toutes les valeurs dans un même tableau où nous avons indiqué pour chaque constituant sérique l'effectif (N) de l'échantillon, la moyenne (m) en gramme par litre, l'écart type (sigma) et l'erreur standard de la moyenne ($S_m = \sigma / \sqrt{n - 1}$).

	N	sigma	m (g/l) $\pm 2 S_m$
Protides totaux	40	3,970	76,00 $\pm$ 1,240
"PT - IgM"	40	3,600	74,25 $\pm$ 1,120
Albumine	22	2,470	42,50 $\pm$ 1,040
Globulines	22	2,470	33,50 $\pm$ 1,040
Alb/Glb	22	0,163	1,25 $\pm$ 0,068
Alpha ₁ Glb	22	0,460	3,00 $\pm$ 0,196
Alpha ₂ Glb	22	0,960	7,50 $\pm$ 0,409
Béta Glb	22	1,810	9,50 $\pm$ 0,770
Gamma Glb	22	2,280	13,50 $\pm$ 0,972
"Glb-Gamma"	22	2,180	20,00 $\pm$ 0,920
"Gamma-IgM"	22	2,280	11,75 $\pm$ 0,960

B - Les glycoprotéines

Seuls les taux normaux de l'haptoglobine et des séromucofides perchlorosolubles ont pu être directement déterminés et exprimés en grammes par litre.

	N	Sigma	m g/l $\pm$ 2 S _m
Séromucoïdes	22	0,119	0,60 $\pm$ 0,065
Haptoglobine	15	0,293	0,85 $\pm$ 0,150

Pour l'estimation de la valeur de référence de chacune des fractions PAS positives du glucidogramme, nous avons procédé de la manière suivante. Dix sept sérums normaux ont été analysés sur acétate de cellulose. Chaque bande d'électrophorèse a été enregistrée et la surface des pics évaluée en mm² au densitomètre intégrateur. Nous avons ensuite divisé la surface de chaque pic par la moyenne des surfaces correspondantes. Le résultat final représente la moyenne arithmétique de ces rapports de surface. Il est forcément égal à un, mais l'écart type diffère d'un pic à l'autre selon la variabilité des données.

	N	Sigma	m $\pm$ 2 S _m
Alpha ₁ Glp	17	0,134	1,00 $\pm$ 0,0650
Alpha ₂ Glp	17	0,121	1,00 $\pm$ 0,0586
Béta Glp	17	0,134	1,00 $\pm$ 0,0650
Gamma Glp	17	0,151	1,00 $\pm$ 0,0732

D - Les lipides

Les normes de référence des fractions lipidiques ont été également contrôlées au cours de cette étude en analysant plusieurs séries de sérums normaux suivant les techniques citées plus haut.

Nous avons obtenu les chiffres suivants :

	N	Sigma	m (g/l) $\pm$ 2 S _m
Lipides totaux	40	1,033	6,95 $\pm$ 0,320
Phospholipides	35	0,309	2,42 $\pm$ 0,104
Triglycérides	32	0,277	0,91 $\pm$ 0,098
Cholestérol total	40	0,369	2,17 $\pm$ 0,116
Cholestérol estérifié	20	0,243	1,39 $\pm$ 0,108
Cholestérol libre	20	0,215	0,78 $\pm$ 0,096
Chol. Es/chol. Total	20	0,213	0,64 $\pm$ 0,095

II - RESULTATS DES SERUMS DE MACROGLOBULINEMIQUES (MGW).

Nous étudions nos différents résultats d'analyse selon deux directions différentes :

- Par rapport à un normogramme de référence, nous définissons d'abord d'un point de vue purement statique, un sérogramme caractéristique de la maladie de Waldenström.

- La recherche de corrélations entre la concentration des différentes fractions sériques nous permet à son tour d'avoir une conception plus dynamique des divers remaniements biochimiques qui ont lieu au cours de cette affection.

A - Etude statique des résultats d'analyse : (données quantitatives)

1 - Moyennes et erreurs standard :

a) - Tableau des valeurs : cf. tableau I

Nous y indiquons, comme précédemment l'effectif (N), la moyenne (m), l'écart type (sigma) et l'erreur standard de la moyenne (S_m).

b) - Certains de ces résultats méritent quelques précisions.

- La valeur indirecte "Glb-gamma", estimée par simple soustraction, permet de mieux se rendre compte du comportement des globulines ($\alpha_1 + \alpha_2 + \beta$) qui n'est plus masqué par les variations relativement trop importantes des gamma.

Fractions sériques	N	Sigma	m (g/l)	±	2 S _m
Constituants A (UCA)	55	10,30	46,89	±	2,78
Constituants G (UCA)	55	8,01	12,91	±	2,16
Constituants M (UCA)	55	19,68	32,22	±	5,31
Protides totaux	55	17,61	92,67	±	4,75
² P.T. - IgM ²	55	11,02	60,47	±	2,97
Albumine (Alb)	55	6,94	35,53	±	1,87
Globulines (Glb)	55	17,89	56,93	±	4,82
Alb/Glb	55	0,27	0,68	±	0,07
Alpha ₁ Glb	55	0,99	3,30	±	0,26
Alpha ₂ Glb	55	2,01	7,90	±	0,54
Bêta Glb	55	2,30	6,60	±	0,62
Gamma Glb	55	18,12	39,13	±	4,88
² Gamma - IgM ²	55	7,43	7,64	±	2,00
² Glb - gamma ²	55	4,06	17,80	±	1,09
Séromucoïdes	53	0,85	1,36	±	0,23
Haptoglobine	54	1,28	2,38	±	0,35
Alpha ₁ GIp	28	0,56	1,50	±	0,20
Alpha ₂ GIp	28	0,33	1,28	±	0,12
Bêta GIp	28	0,33	0,87	±	0,12
Gamma GIp	24	2,12	4,49	±	0,80
Lipides totaux	43	1,98	5,33	±	0,60
Phospholipides	43	0,67	1,74	±	0,20
Triglycérides	25	0,34	0,72	±	0,14
Cholestérol total	43	0,59	1,44	±	0,18
Cholestérol estérifié	23	0,48	0,90	±	0,21
Cholestérol libre	23	0,24	0,44	±	0,10
Chol. est./Chol. total	23	0,12	0,65	±	0,05

TABLEAU I

- L'électrophorèse sur microzone évaluant l'ensemble des gamma, la valeur indirecte "gamma-IgM" renseigne sur les variations des autres immunoglobulines IgA + IgG.

Sur les cinquante cinq sérums étudiés, nous avons constaté onze fois que les taux des constituants M de l'UCA est supérieur au taux des gamma de l'électrophorèse. Ces onze cas se répartissent aussi bien parmi les macroglobulinémies très élevées (6 cas) que parmi celles qui se situent à un taux relativement modéré (5 cas). Le problème que posent ces cas particuliers sera discuté ultérieurement. Dans un but purement statistique, nous considérons toutes ces différences négatives comme égales à zéro.

- L'évaluation quantitative des fractions PAS positives a été là aussi obtenue en considérant les surfaces en mm² délimitées par le tracé d'enregistrement des différents pics du glucidogramme. Chaque valeur a été ensuite rapportée à la surface du pic correspondant d'un glucidogramme témoin réalisé simultanément et dans les mêmes conditions techniques que l'électrophorèse du sérum macroglobulinémique (M.G.W.). Les valeurs données plus haut représentent donc la moyenne de ces rapports de surface.

c) - Pour les 33 sérums qui ont été ultracentrifugés à 3 dilutions différentes, nous avons pu calculer les constantes de sédimentation $S_{20,W}^0$ de chacun des pics de l'UCA. Les constituants de constante supérieure à 15 S se répartissent, selon les sérums, le plus souvent en deux (20 cas), parfois en trois (12 cas), et très rarement en un seul pic (1 cas). Il nous a paru intéressant de signaler ces résultats en même temps que les données précédentes :

Pic (UCA)	N	Sigma	$S_{20,W}^0 \pm 2 S_m$
Pic S_A	33	0,23	4,51 $\pm$ 0,085
Pic S_G	33	0,44	6,68 $\pm$ 0,154
Pic S_{M1}	33	0,66	17,14 $\pm$ 0,234
Pic S_{M2}	20	1,26	25,25 $\pm$ 0,452
Pic S_{M3}	12	1,81	31,11 $\pm$ 1,090

2 - Comparaison des moyennes :

En comparant les moyennes pathologiques (m) à leur norme de référence respective (m_o) nous trouvons une différence significative pour 23 des 27 composants sériques étudiés. Pour les α_1 et α_2 globulines, les béta glycoprotéines et le rapport cholestérol Estérifié / cholestérol total, cet écart n'est pas significatif.

Par ailleurs, en rapportant l'écart à la normale de chaque moyenne pathologique à sa norme de référence, nous obtenons des valeurs plus homogènes, susceptibles d'être comparées entre elles. Ces nouvelles variables qui expriment un pourcentage, permettent une étude comparative du degré des perturbations subies par chacune des fractions étudiées.

Nous indiquons dans les tableaux suivants, la valeur absolue des écarts à la normale ($m - m_o$) et leur seuil de signification (p) ainsi que le taux approximatif de ces variations :

$$\left(\frac{m - m_o}{m_o} \right)$$

a) - Fractions significativement augmentées :

	(m - m_o)	(p)	$\frac{(m - m_o)}{m_o}$	(%)
Const. G (UCA)	4,91	0,001	0,613	60
Const. M (UCA)	30,47	0,001	17,441	1750
Protides totaux	16,67	0,001	0,219	20
Globulines	23,43	0,001	0,699	70
Gamma Glb	25,63	0,001	1,898	190
Séromucoïdes	0,76	0,001	1,266	125
Haptoglobine	1,63	0,001	1,800	180
Alpha ₁ Glp	0,50	0,001	0,500	50
Alpha ₂ Glp	0,28	0,001	0,280	30
Gamma Glp	3,49	0,001	3,490	350

Mis à part les protides totaux, les globulines et gamma globulines dont l'augmentation ne fait que traduire l'hypermacroglobulinémie, seuls les constituants G de l'UCA sont augmentés parmi les composants protidiques. Cette augmentation pourrait être en rapport avec celle de l'haptoglobine 2-2, dont la constante de sédimentation 7,5 S la range parmi les composants de ce pic.

Il semble plutôt que l'ascension du taux sérique soit l'apanage des fractions glycoprotéiques. Les séromucoides et l'haptoglobine augmentent de plus de 100 %. Très riches en hydrate de carbone (41,4 % et 19,3 %), ils entraînent l'élévation des α_1 et α_2 PAS positives qui constituent normalement la moitié (22 et 34 %) de l'aire du glucidogramme (42). Les fractions correspondantes du protidogramme ne contenant que 5 % de glucides (42), il est normal que l'intensité de leur coloration (rouge ponceau) ne subisse pas de modification sensible en rapport avec l'augmentation de ces glycoprotéines.

b) - Fractions significativement diminuées :

	$(m - m_0)$	(p)	$\frac{(m - m_0)}{m_0}$	(%)
Const. A (UCA)	19,36	0,001	0,292	30
"PT - IgM"	14,03	0,001	0,188	19
Albumine	6,97	0,001	0,164	16
Alb/Glb	0,57	0,001	0,456	45
Béta Glb	2,90	0,001	0,305	30
"Glb-gamma"	2,20	0,02	0,110	11
"Gamma-IgM"	4,36	0,01	0,371	37
Lipides totaux	1,62	0,001	0,233	23
Phospholipides	0,68	0,001	0,280	28
Triglycérides	0,19	0,05	0,208	21
Cholestérol total	0,73	0,001	0,336	34
Cholestérol estérifié	0,49	0,001	0,352	35
Cholestérol libre	0,34	0,001	0,435	44

A l'opposé des glycoprotéines, la teneur de toutes les fractions lipidiques et de la majorité des composants protidiques étudiés subit une baisse de 11 à 45 %.

Le déficit (37 %) en immunoglobulines IgA et IgG dont la valeur a été indirectement déterminée ("Gamma-IgM") a été contrôlé par des méthodes immunologiques. Le procédé qualitatif et semi-quantitatif (dilution limite) de la double diffusion en gel de gélose ainsi que les données de l'immunoelectrophorèse permettent d'affirmer, à première approximation, que la baisse se fait principalement au détriment des IgA (64 % des cas), plus rarement aux dépens des IgG (18 % des cas).

Immunoglobulines	Cas abaissés	Cas équilibrés	Cas élevés
IgA	64 %	14 %	22 %
IgG	8 %	46 %	35 %

Dans chaque sérum, la valeur globale $(\text{IgA} + \text{IgG})$ est la résultante de la concentration de ces deux composants variables,

	(IgA) abaissés	(IgA) équilibrés	(IgA) élevés
(IgG) abaissés	18 %	2 %	2 %
(IgG) équilibrés	32 %	14 %	2 %
(IgG) élevés	10 %	42 %	20 %

Cette analyse immunologique a été pratiquée sur neuf des onze cas qui ont une différence "gamma-IgM" négative. En aucun cas nous n'avons relevé une absence totale des deux immuno-globulines. La différence négative serait alors imputable soit à une majoration de la valeur des IgM soit à une erreur par défaut commise à la lecture du pic gamma de l'électrophorèse. La surestimation du taux des constituants M de l'UCA peut être due à une simple erreur de mesure ou bien alors à une surcharge des molécules « IgM » par association avec certains composants sériques tels que albumine, haptoglobine, IgG....

La nette augmentation des constituants G de l'UCA (60 %) malgré la baisse proportionnelle des immunoglobulines (37 %) de constantes de sédimentation avoisinant 7 S, ne peut être expliquée par la seule augmentation de T.Hr 1-2. D'autres constituants de ce pic que nous n'avons pas analysés doivent très probablement contribuer à cette élévation.

B - RECHERCHE DE CORRELATIONS, DISTRIBUTION DE FREQUENCE (Données qualitatives)

1 - Recherche de corrélations entre les IgM et les autres fractions sériques :

Pour la signification des relations observées, nous retenons les seuils de 0,05; 0,01 et 0,001. Les relations non significatives ($p > 0,05$) sont marquées NS sur les tableaux qui suivent. Nous indiquons également sur ces tableaux l'effectif (n) de l'échantillon et le coefficient (r) précédé de son signe.

a) - Constituants des pics de l'UCA et IgM :

	Constituants A	Constituants G
n	55	55
r	- 0,41	- 0,11
p	0,01	NS

b) - Composants protidiques et IgM :

	P.T.	"PT - IgM"	Alb.	Glb	Alb/Glb	a_1	a_2	β	γ	"Glb- γ "	" γ -IgM"
n	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
r	+0,83	-0,46	-0,13	+0,88	-0,67	-0,25	-0,12	-0,10	+0,90	-0,18	-0,30
p	0,001	0,001	NS	0,001	0,001	NS	NS	NS	0,001	NS	0,05

c) - Glycoprotéines et IgM :

	Alpha ₁	Alpha ₂	Béta	Gamma	S.M.	Hp
n	28	28	28	27	53	54
r	+0,18	+0,00	-0,17	+0,94	-0,33	-0,31
p	NS	NS	NS	0,001	0,05	0,05

d) - Lipides et IgM :

	L.T	PhL	T.G	ChT	ChE	ChL	E/T
n	41	39	25	39	23	23	23
r	-0,58	-0,44	-0,55	-0,62	-0,62	-0,62	-0,03
p	0,001	0,01	0,01	0,001	0,01	0,01	NS

2 - Recherches de corrélations entre les différentes fractions sériques prises deux à deux :

Afin d'en faciliter la lecture, nous avons allégé la présentation de ces résultats en multipliant par 10^2 les valeurs du coefficient r et en remplaçant celles de p par un, deux ou trois points selon que l'on ait affaire à un seuil de 0,05, 0,01 ou 0,001

Nous indiquons sur la partie supérieure des tableaux les coefficients et les signes des corrélations observées, la partie inférieure étant réservée aux seuils de signification.

a) - Système de cinq variables très corrélées entre elles :

Ces fractions figurant sur le tableau II, ne représentent en définitive que des expressions différentes d'un même phénomène, l'hypermacroglobulinémie. Aussi, nous ne rapporterons plus dans nos résultats les corrélations qui intéressent les protides totaux, les globulines et les gamma, celles concernant les IgM étant les plus représentatives.

	Pic M	P. T.	Glob.	Gamma	γ glyco
Pic M		+ 83	+ 88	+ 90	+ 94
P. T.	• • •		+ 92	+ 90	+ 81
Glob.	• • •	• • •		+ 97	+ 90
Gamma	• • •	• • •	• • •		+ 92
γ glyco	• • •	• • •	• • •	• • •	

TABLEAU II - Système de cinq variables très corrélées entre elles.

CORRELATIONS INTERESSANT LES FRACTIONS PROTEÏQUES

	A (UC)	PT-M	A/G.	Alb.	β	glb- γ	γ -lgM	α_1	α_2	G (UC)	GLYCOPROT.	LIPIDES
A (UC)		+ 68	+ 58	+ 70	+ 41	+ 32	+ 16	+ 10	+ 12	- 22	α_1 (-)	Chol. T. Chol. E. (+)
PT-M			+ 36	+ 52	+ 32	+ 41	+ 70	+ 18	+ 37	+ 53		Chol. T. Chol. E. (+)
A/G.				+ 70	+ 4	- 8	- 12	- 8	- 17	- 24	α_1 (-)	Chol. T. Chol. E. (+)
Alb.					+ 15	+ 1	+ 8	- 15	- 8	+ 15	α_1 (-)	E/T. (+)
β			NS	NS		+ 81	- 9	+ 14	+ 43	- 7	α_2 (+)	
glb- γ			NS	NS			+ 6	+ 52	+ 83	+ 12	α_2 HP (+)	
γ -lgM	NS		NS	NS	NS	NS		+ 14	+ 15	+ 80		
α_1	NS	NS	NS	NS	NS		NS		+ 40	+ 8	α_1 et α_2 S.M. (+)	L.T. Chol. L. (+)
α_2	NS		NS	NS	NS		NS			+ 29	α_1 et α_2 S.M. (+)	
G (UC)	NS		NS	NS	NS	NS		NS				

CORRELATIONS INTERESSANT LES GLYCOPROTEINES

	α_1 GIP	α_2 GIP	SM	HP	PROTEINES	LIPIDES
α_1 GIP		+ 70	+ 56	+ 63	A(UC), Album. } (-) • et Alb/Glb } α_1 et α_2 Glb (+) •	Lipides tot. } Phospholip. } (+) •
α_2 GIP			+ 45	+ 70	α_2 Glb (+) ••• (Glb- γ) (+) •• α_1 et β Glb (+) •	Lipides tot. } Phospholip. } (+) •
SM	••	•		+ 56	α_1 et α_2 Glb (+) •	Triglycérides (+) •
HP	•••	•••	•••		α_2 Glb (+) ••• (Glb- γ) (+) ••	Triglycérides (+) •

TABLEAU IV

CORRELATIONS INTERESSANT LES FRACTIONS LIPIDIQUES

	L.T.	PhL	T.G.	Ch.T	Ch.E.	Ch.L.	E/T	PROTEINES	GLYCOPROT.
L.T.		+ 87	+ 28	+ 69	+ 65	+ 78	- 14	α_1 gip (+) • α_2 gip (+) •	
PhL	•••		+ 17	+ 69	+ 80	+ 85	- 5	α_1 gip (+) • α_2 gip (+) •	
T.G.	NS	NS		+ 22	+ 15	+ 8	+ 43	S. M. (+) • HP (+) •	
Ch.T.	•••	•••	NS		+ 96	+ 82	+ 10	PT-M (+) • A (UC) (+) •• A/G (+) •••	
Ch.E.	•••	•••	NS	•••		+ 63	+ 37	PT-M (+) • A (UC) (+) ••• A/G (+) ••	
Ch.L.	•••	•••	NS	•••	••		- 46	α_1 gip (+) •	
E/T	NS	NS	NS	NS	NS	•		Album. (+) ••	

TABLEAU V

12 corrélations négatives

4 positives

TABLEAU VI

[illegible]

b) étude des corrélations au sein des différents métabolismes :

Elle fait apparaître des relations entre différentes fractions d'un même métabolisme et met également en cause une certaine dépendance entre des constituants appartenant à des métabolismes différents.

Les résultats concernant les premières sortes de corrélations figurent, sur les tableaux III, IV et V à gauche du double trait, la partie droite étant réservée aux corrélations observées avec certains composants des deux autres métabolismes.

- Corrélations intéressant les constituants protéiques (tableau III)

Il est intéressant de signaler la corrélation positive très significative ($p < 0,001$) qui apparaît entre l'augmentation des constituants G de l'UCA et la baisse des immunoglobulines IgA et IgG (γ - IgM).

Il n'existe par contre pas de relation entre leur variation et celle de l'haptoglobine. Une corrélation positive apparaît cependant avec la concentration des α_2 globulines.

- Corrélations intéressant les constituants glycoprotéiques :

Cf. tableau IV.

Les béta glycoprotéines ne donnant pas de corrélation significative avec aucune autre fraction sérique, nous ne les avons volontairement pas fait figurer sur ce tableau.

- Corrélations intéressant les constituants lipidiques (Tableau V)

La baisse des lipides totaux est reliée à la diminution de toutes les fractions lipidiques exceptée celle des triglycérides.

Il faut également noter les corrélations qui apparaissent entre la concentration des lipides totaux, des phospholipides et des triglycérides d'une part et celle des α_1 et α_2 glycoprotéines, séromucoïdes et haptoglobine d'autre part.

c) - Etude des corrélations intéressant les fractions sériques significativement liées aux IgM :

Nous avons réuni sur le tableau VI toutes les corrélations significatives observées concernant les 16 fractions sériques qui varient proportionnellement aux IgM.

Etant donné le nombre important de résultats que nous devons rassembler, nous nous contentons d'indiquer sur ce tableau, le signe des corrélations et leur seuil de signification que nous continuons toujours à représenter par des points.

3 - Distribution de fréquence en fonction de la concentration sérique (figure 1 et 2)

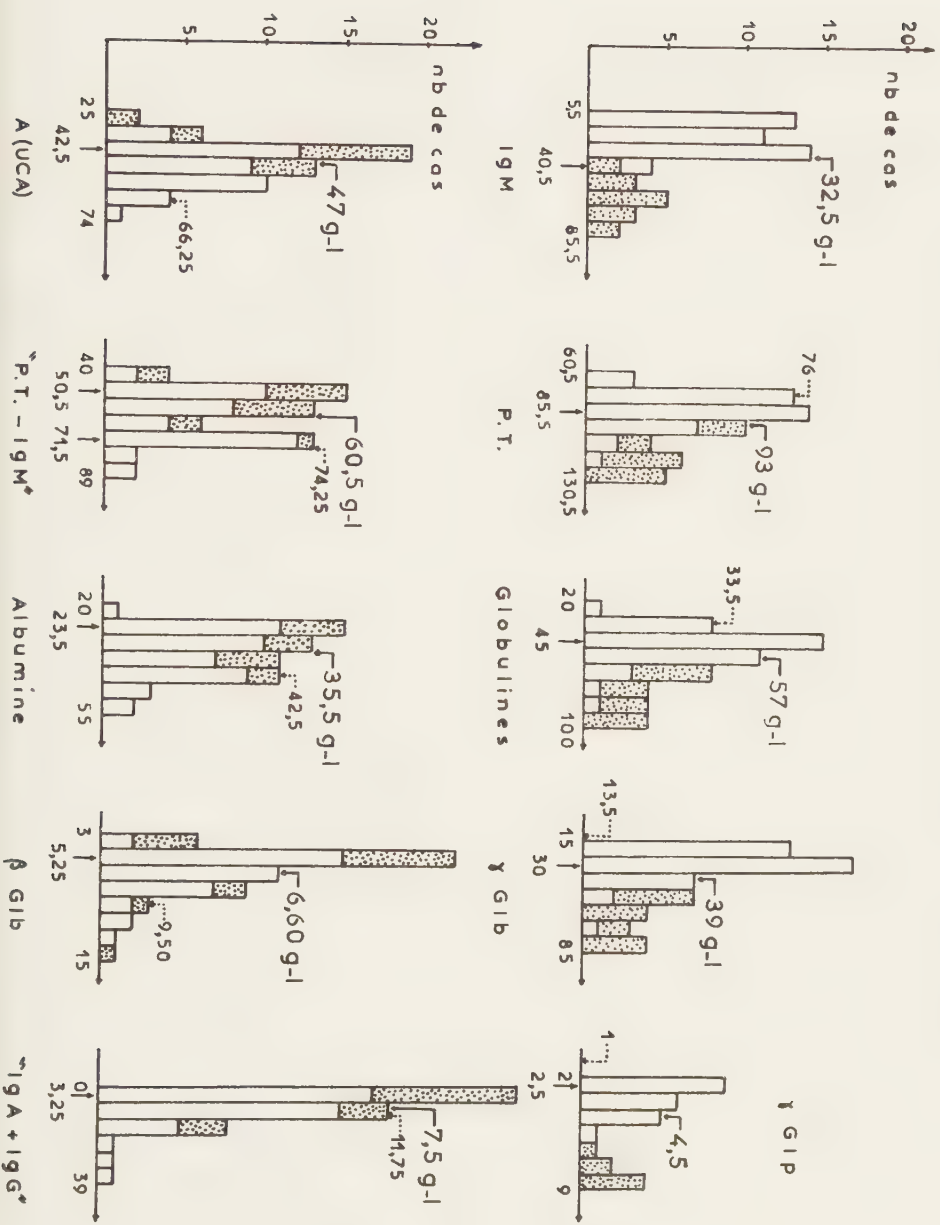
A l'exception de quelques rares histogrammes d'allure grossièrement symétrique (constituants A de l'UCA, α_1 et α_2 globulines, α_2 glycoprotéines), la distribution de fréquence est dans la majorité des cas très asymétrique avec des dominantes qui s'écartent très souvent, en plus ou en moins, des valeurs normales de référence.

Nous avons noté un aspect bimodal sur les histogrammes d'un certain nombre de variables : constituants M de l'UCA (IgM) protides totaux, globulines, gamma globulines et glycoprotéines ainsi que les protides totaux sans les IgM ("PT - IgM").

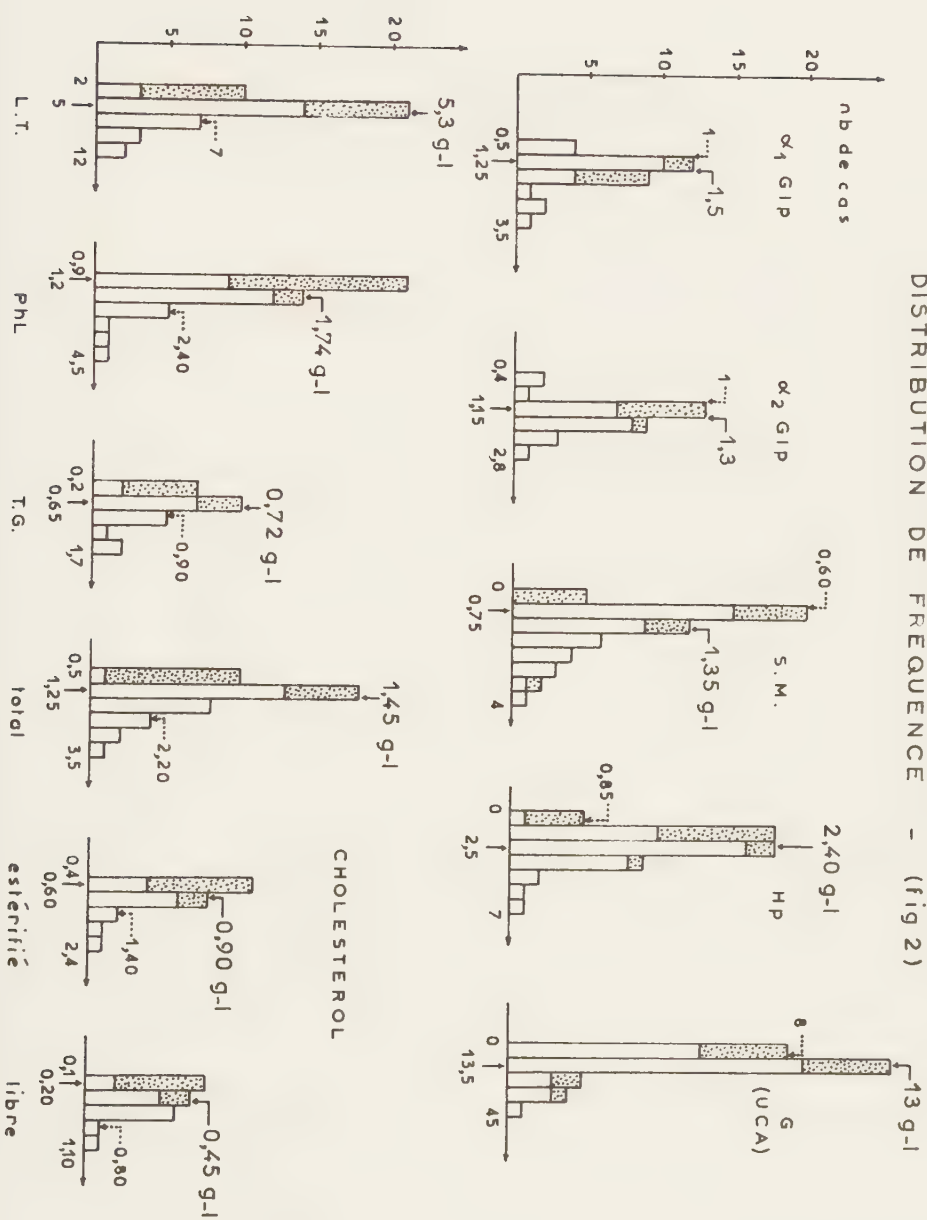
Sur l'histogramme des constituants M de l'UCA, une frontière qui se situerait autour d'un taux en IgM compris entre 35,5 et 45,5 grammes par litre semble séparer deux populations de sérums, modérément et fortement macroglobulinémiques.

00000

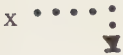
DISTRIBUTION DE FREQUENCE - (fig 1)



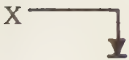
DISTRIBUTION DE FREQUENCE - (fig 2)



Légende des figures 1 et 2 (distribution de fréquence).



Taux normal de référence.



Taux pathologique moyen (MGW).



Valeur pathologique moyenne la plus fréquemment observée.
La valeur ainsi représentée sur l'histogramme des IgM correspond au seuil critique de la macroglobulinémie (40,5 g/l).



Distribution des cas correspondant à des macroglobulinémies supérieures à 40 g/l.

C - CLASSEMENT ET CRITIQUE DES RESULTATS

A côté de la production massive des IgM qui se traduit par l'augmentation des constituants lourds de l'UCA, l'hyperprotidémie et l'élévation du taux sérique des globulines et des gamma, la présente étude a fait ressortir des troubles biochimiques divers qui n'épargnent aucun des métabolismes envisagés.

Sur 22 constituants sériques étudiés, cinq augmentent, treize sont abaissés et quatre ne semblent pas présenter de modification quantitative.

1 - L'augmentation semble se limiter pratiquement aux glycoprotéines : α_1 et α_2 , séromucoïdes et haptoglobine. Seule la bêta glycoprotéine garde une teneur normale.

2 - La diminution, par contre, concerne la plupart des constituants protidiques et la totalité des fractions lipidiques du sérum. Ne restent inchangés que les taux de l' α_1 et α_2 globulines d'une part et la valeur du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total d'autre part.

3 - Les constituants A de l'UCA baissent. Ceux du pic G augmentent.

La recherche de corrélations entre ces variations et l'accroissement des IgM étudie en quelque sorte l'évolution de ces désordres aux différents stades de la maladie. Cette étude dynamique des perturbations apporte un certain nombre de précisions qui méritent d'être soulignées.

1 - Les corrélations quand elles existent, sont toujours négatives, que la moyenne de concentration sérique soit abaissée ou élevée.

2 - Elles n'apparaissent pas forcément pour toutes les fractions sériques qui ont un taux perturbé. L'accroissement de la macroglobulinémie est significativement reliée :

a) - à l'augmentation des séromucoïdes et de l'haptoglobine (figures 3 et 4).

b) - à la baisse de l'ensemble des protéines circulantes autres que les IgM (figure 5), du rapport albumine/globuline (figure 6) et de la valeur globale des immunoglobulines IgA et IgG (figure 7) ainsi qu'à celle des constituants A de l'UCA (figure 8).

c) - à la diminution de tous les composants lipidiques étudiés (figures 9 à 14).

3 - Au delà de 40 g/l les points représentant les paires de sonda-ge semblent occuper une position décalée par rapport au nuage de point correspondant aux sérums modérément macroglobulinémiques (figures 3 à 13).

L'étude des corrélations entre les différents constituants sériques pris deux à deux fait apparaître un grand nombre de résultats dont nous ne retiendrons que les plus démonstratifs :

1 - Des corrélations positives lient entre elles toutes les fractions glycoprotidiques augmentées.

2 - Au sein du métabolisme protidique, la baisse de l'albumine, des bêta-globulines et des immunoglobulines IgA et IgG est reliée par une corrélation positive à la diminution de l'ensemble des protéines autres que les IgM,

D'autres corrélations positives mettent en relation la variation des constituants A de l'UCA et celle de l'albumine et des bêta-globulines.

La concentration des constituants G est reliée de son côté à celle des immunoglobulines IgA + IgG, des protides totaux sans les IgM et des α_2 globulines.

3 - L'hypolipémie est reliée à la baisse de toutes les autres fractions lipidiques, exceptés les triglycérides, par des corrélations positives.

D'autres relations mettent en cause une certaine dépendance entre des fractions lipidiques et des constituants appartenant à un autre métabolisme. C'est ainsi que des relations significatives existent notamment entre lipides totaux et phospholipides d'une part, α_1 et α_2 glycoprotéines d'autre part, de même qu'entre triglycérides, séromucoïdes et haptoglobine.

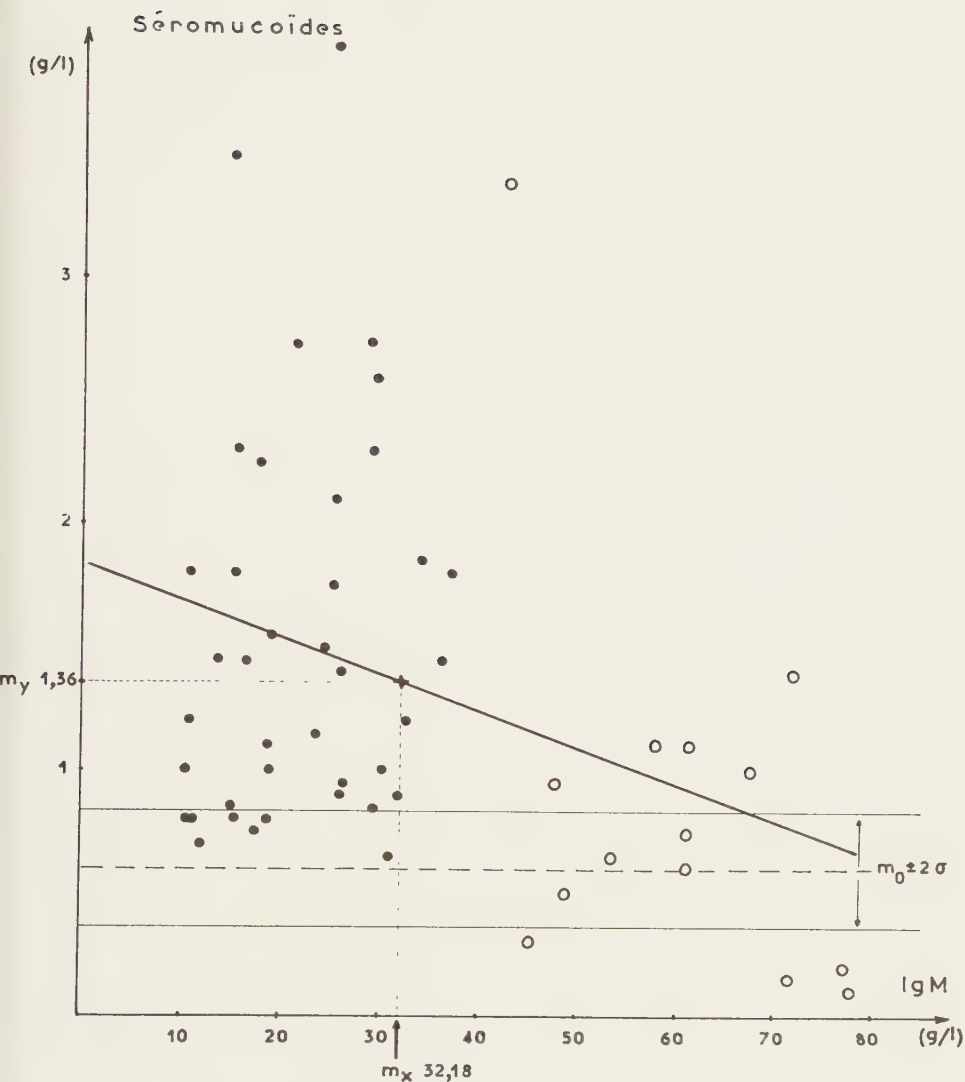


Figure 3 - Corrélation entre la concentration (g/l) des séromucoïdes et celle des IgM
 $r : -0,33$; $p < 0,05$; pente : $0,015$

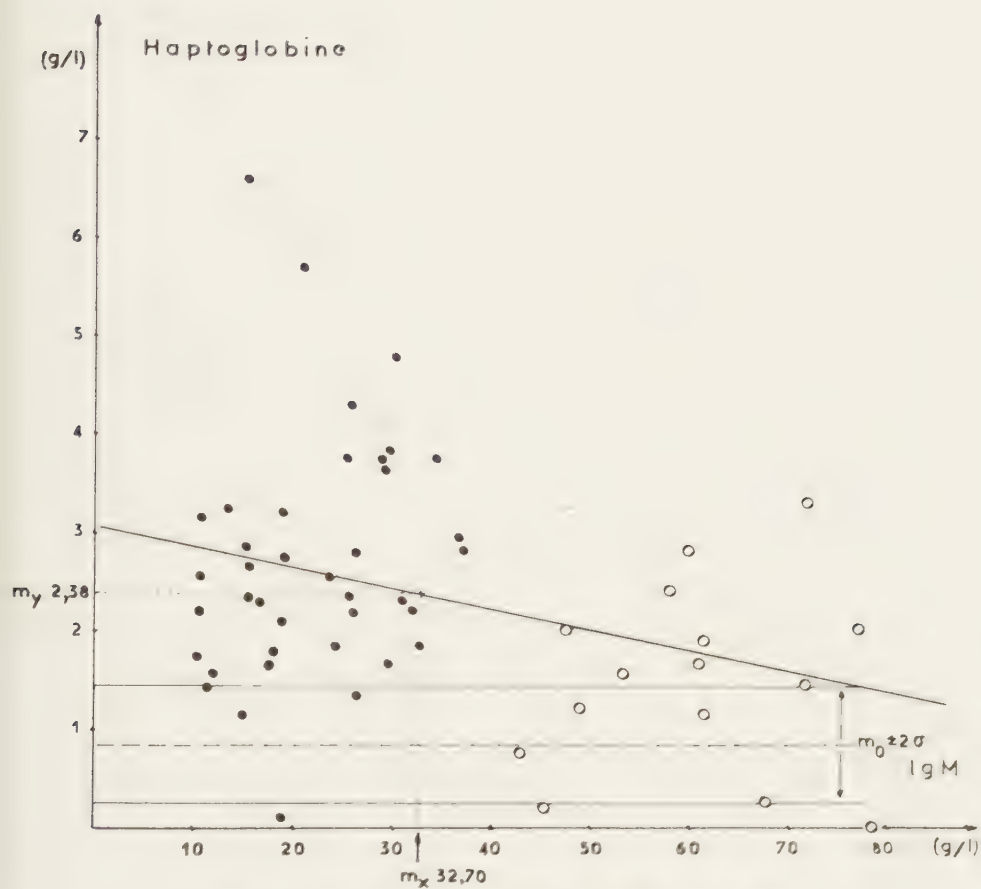


Figure 4 - Corrélation entre la concentration (g/l) de l'Haptoglobine et celle des IgM
 $r = -0.31$; $p < 0.05$; pente: 0,021

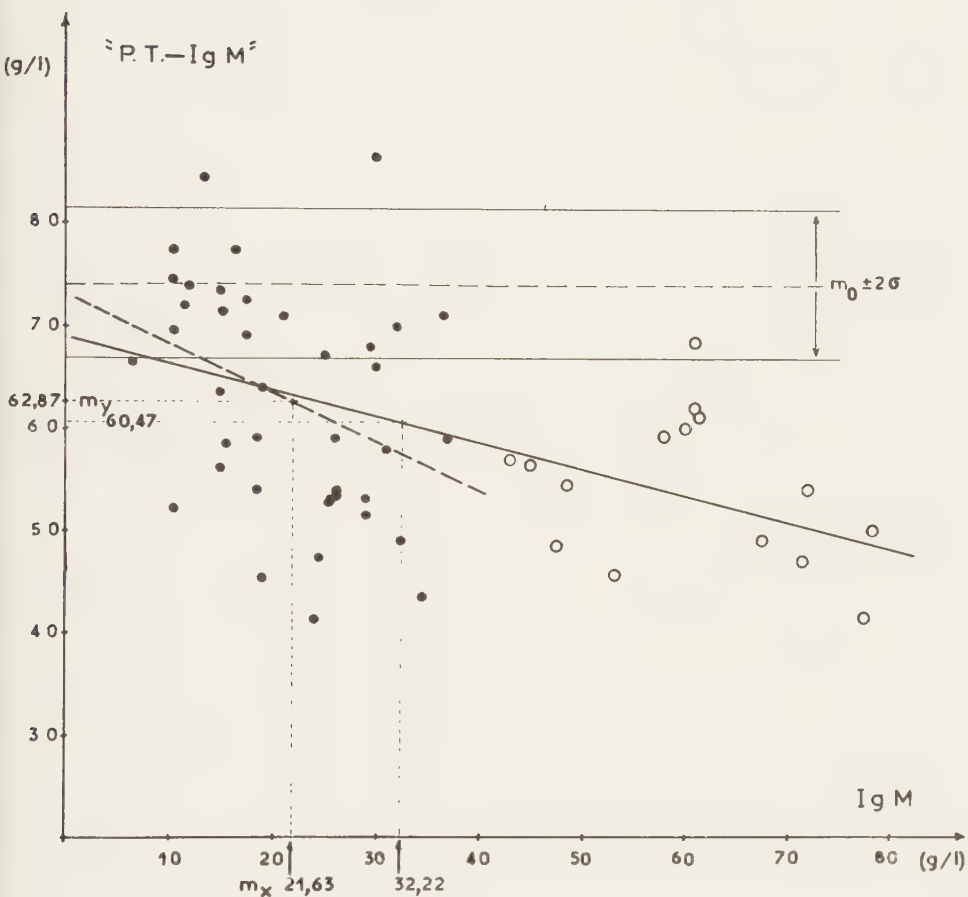


Figure 5 - Corrélation entre la concentration (g/l) de l'ensemble des protéines circulantes autres que les IgM et celle des IgM;

- dans la pop. globale : $r : -0,46$; $p < 0,001$; pente : 0,257

- dans l'éch. A (IgM < 40 g/l) : $r : -0,34$; $p < 0,05$; pente : 0,472

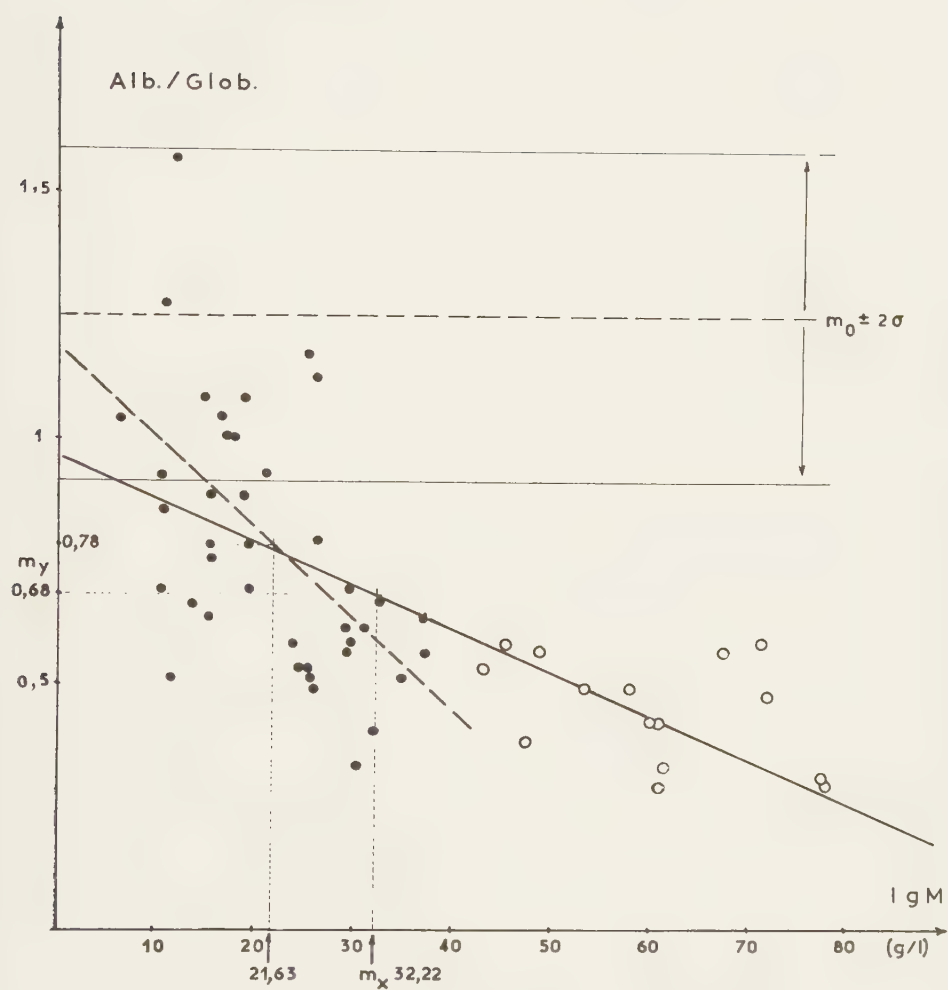


Figure 6 - Corrélation entre la valeur du rapport Alb/Glob et la concentration (g/l) des IgM;
 - pop. globale : $r = 0,67$; $p < 0,001$; pente : 0,009
 - éch. A (IgM < 40 g/l) : $r = -0,57$; $p < 0,001$; pente : 0,019

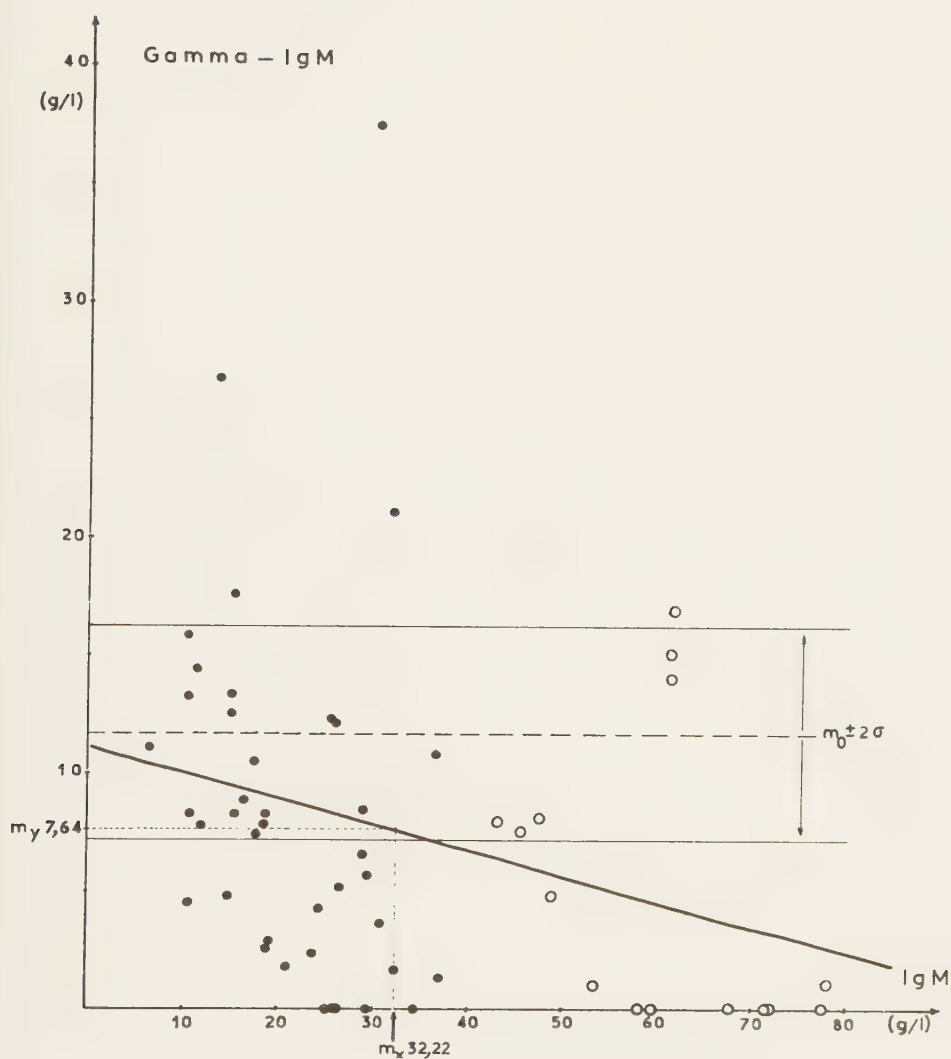


Figure 7 - Corrélation entre la concentration (g/l) des immunoglobulines IgA et IgG ("Gamma-IgM") et celle des IgM; $r : -0,30$; $p < 0,05$; pente : $0,112$

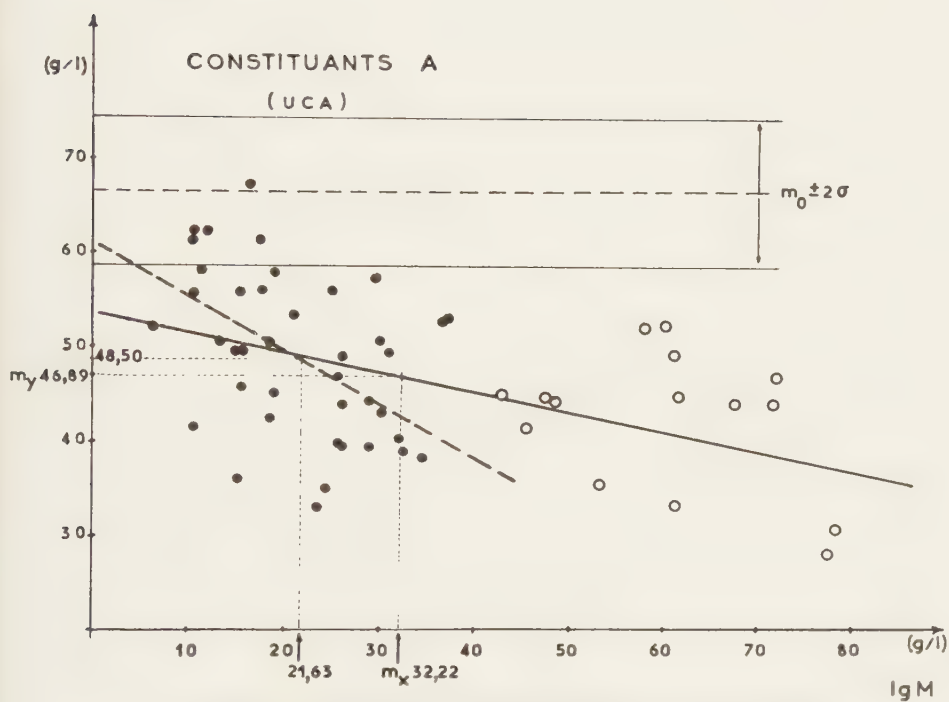


Figure 8 - Corrélation entre la concentration (g/l) des constituants A de l'UCA et celle des IgM
 - dans la pop. globale : $r = -0,41$; $p < 0,01$; pente : 0,210
 - dans l'éch. A ($\text{IgM} < 40 \text{ g/l}$) : $r = -0,44$; $p < 0,01$; pente : 0,594

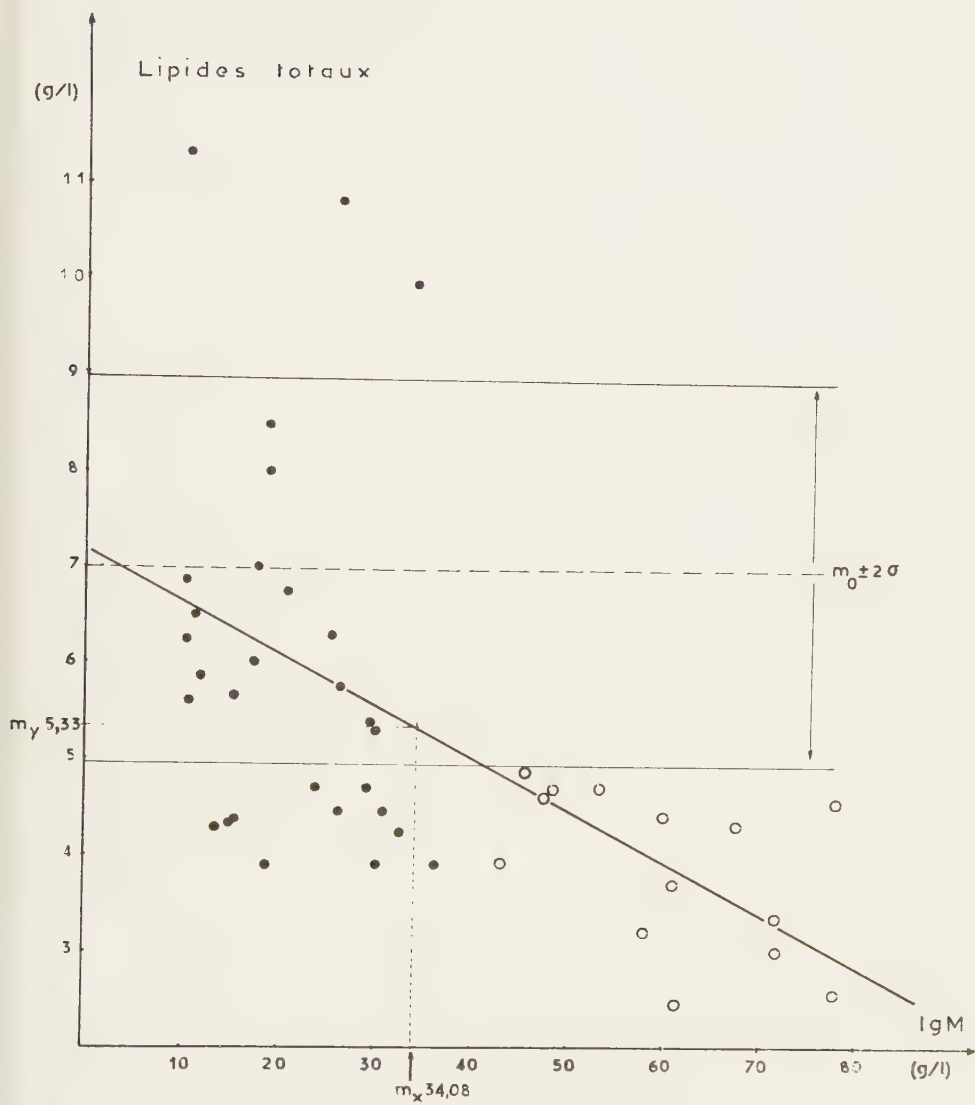


Figure 9 - Corrélation entre la concentration (g/l) des lipides totaux et celle des IgM;
 $r : -0,58$; $p < 0,001$; pente : $0,056$

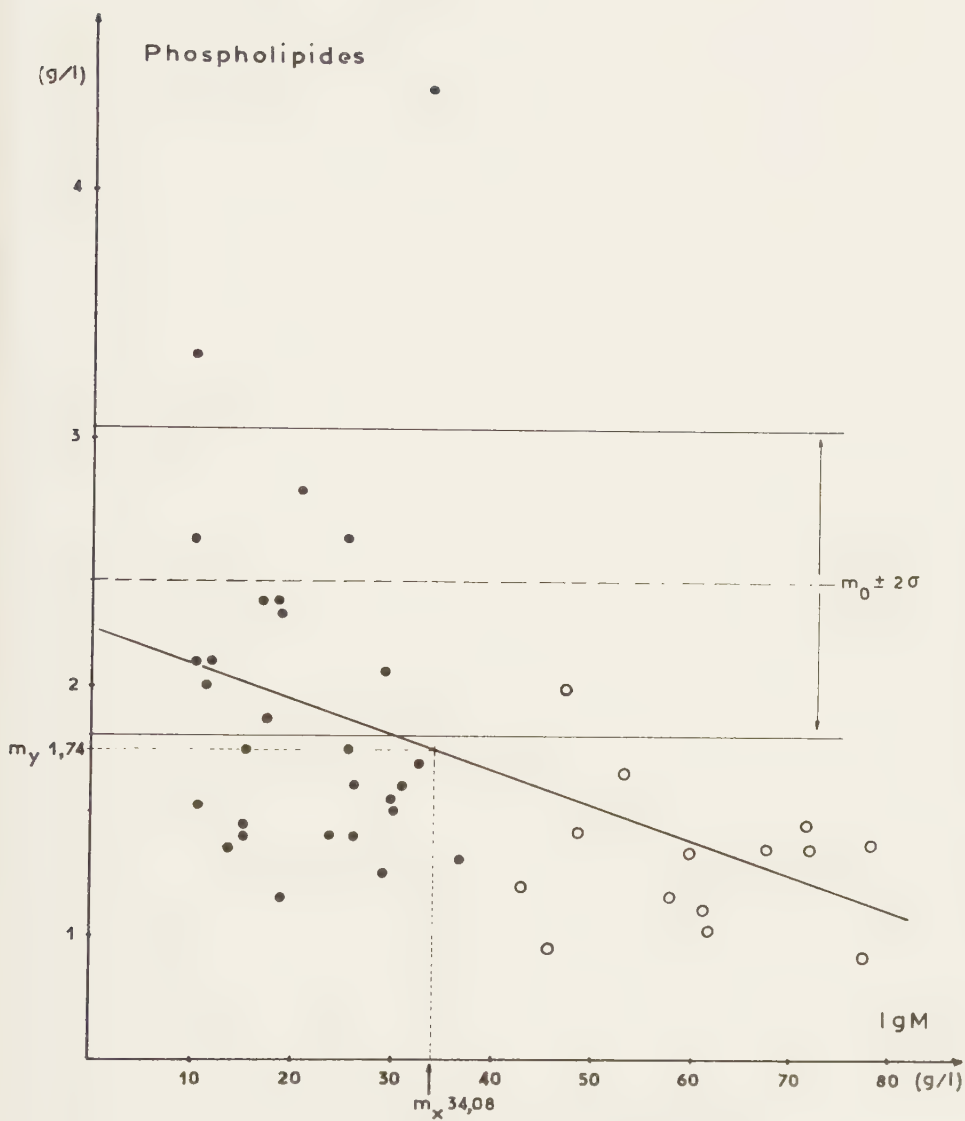


Figure 10 - Corrélation entre la concentration (g/l) des phospholipides et celle des IgM;
 $r : -0,44$; $p < 0,01$; pente : $0,014$

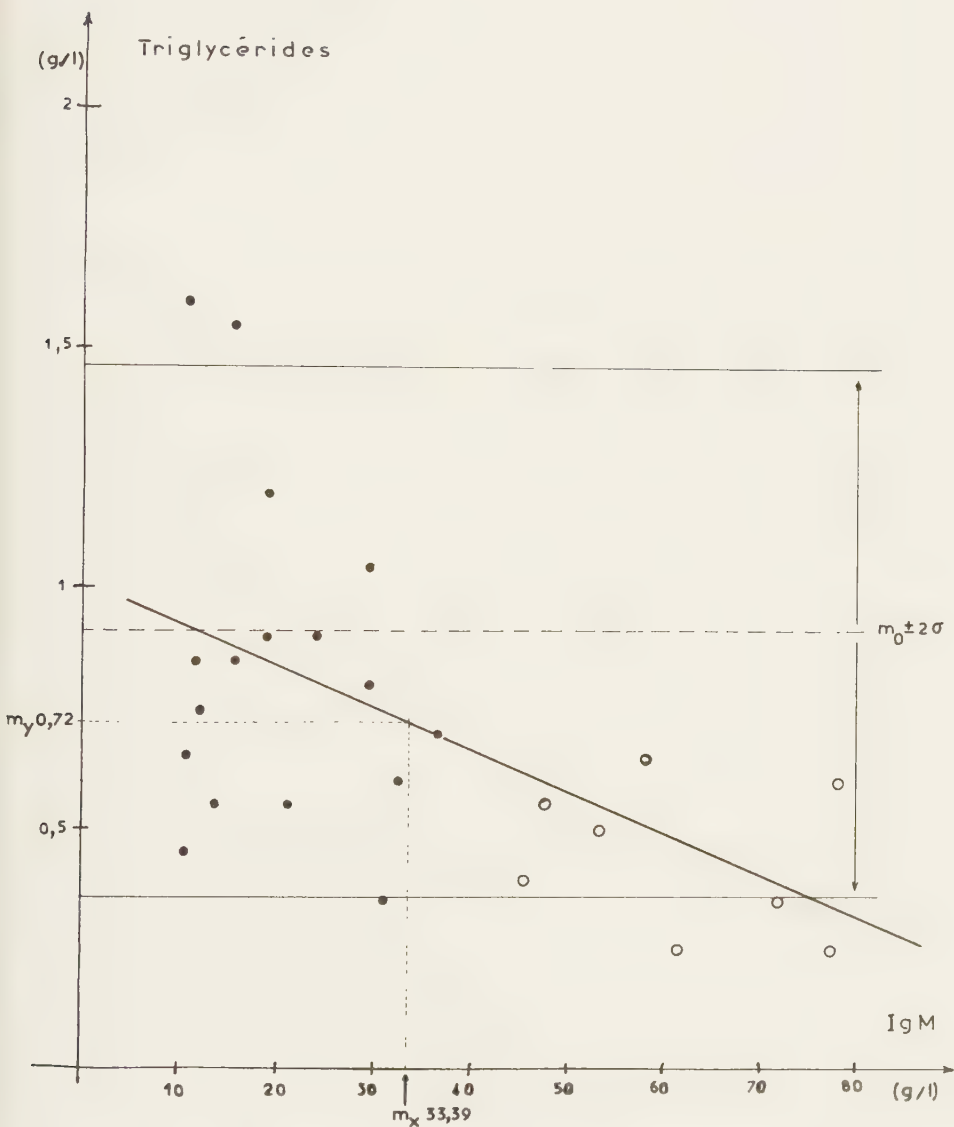


Figure 11 - Corrélation entre la concentration (g/l) des triglycérides et celle des IgM;
 $r = -0,55$; $p < 0,01$; pente : 0,009

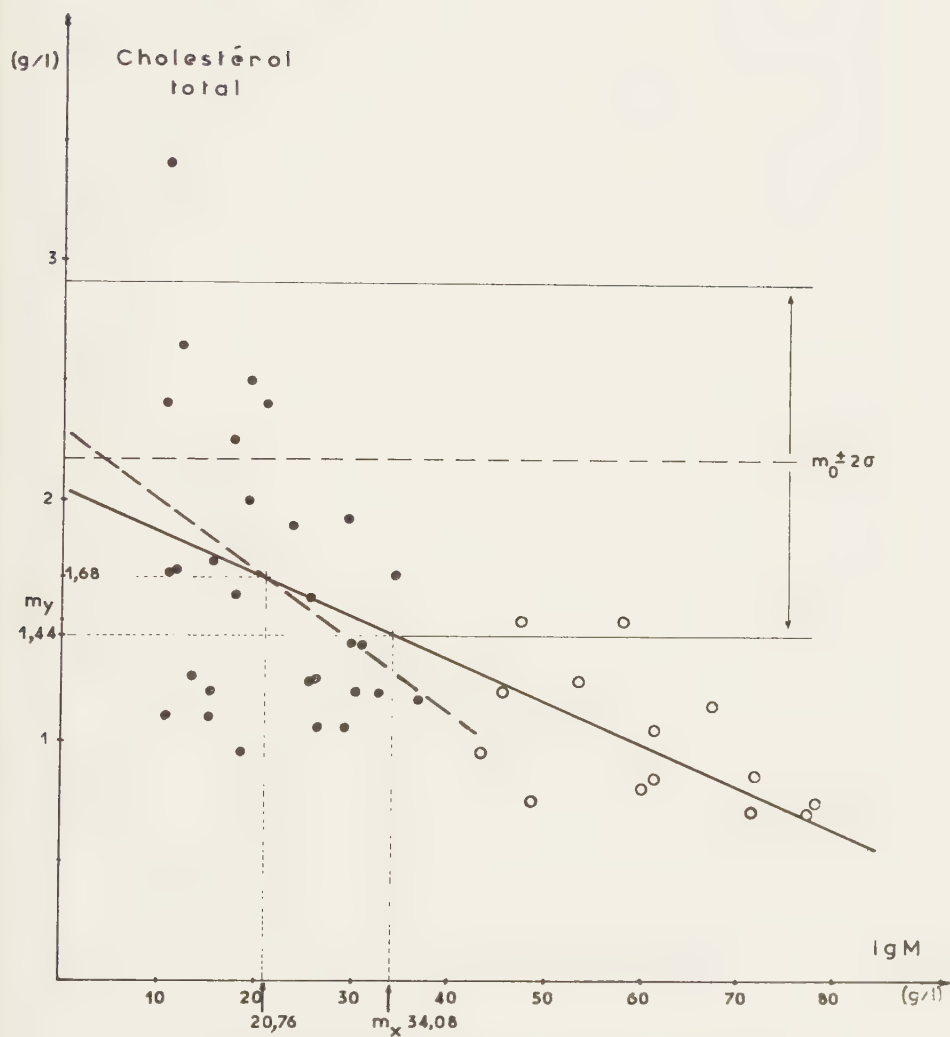


Figure 12 - Corrélation entre la concentration (g/l) du cholestérol total et celle des IgM;
 - dans la population globale : $r : -0,62$; $p < 0,001$; pente : 0,018
 - dans l'éch. A (IgM < 40 g/l) : $r : -0,41$; $p < 0,05$; pente : 0,030

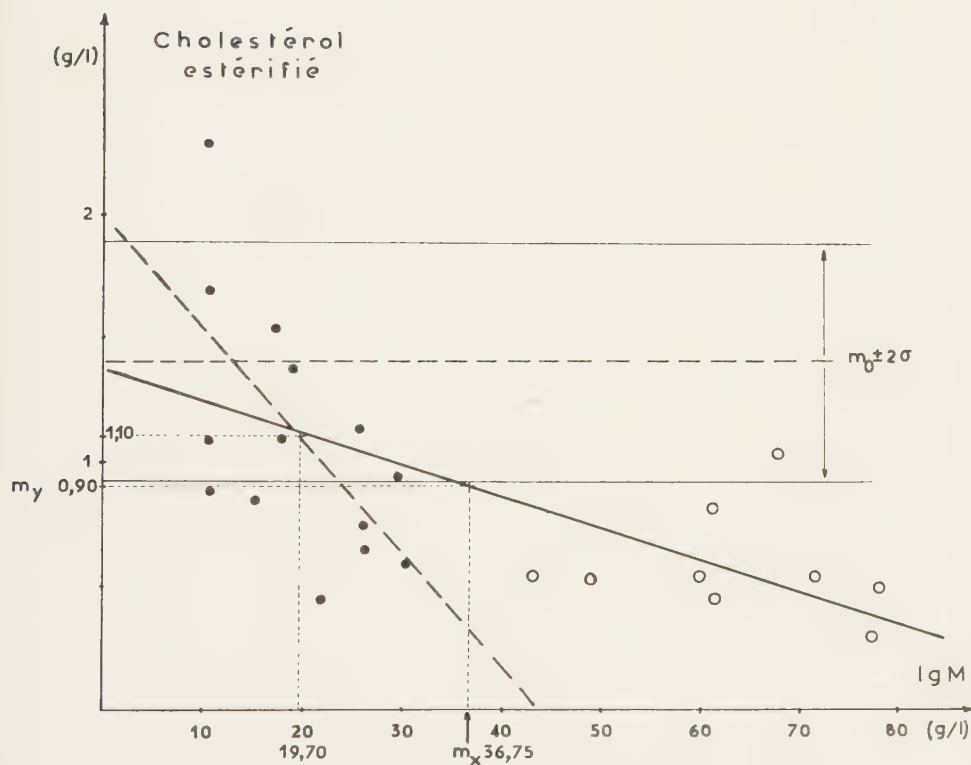


Figure 13 - Corrélation entre la concentration (g/l) du cholestérol estérifié et celle des IgM

- dans la population globale : $r : -0,62$; $p < 0,01$; pente : 0,013
- dans l'éch. A (IgM ≤ 40 g/l) : $r : -0,63$; $p < 0,05$; pente : 0,047

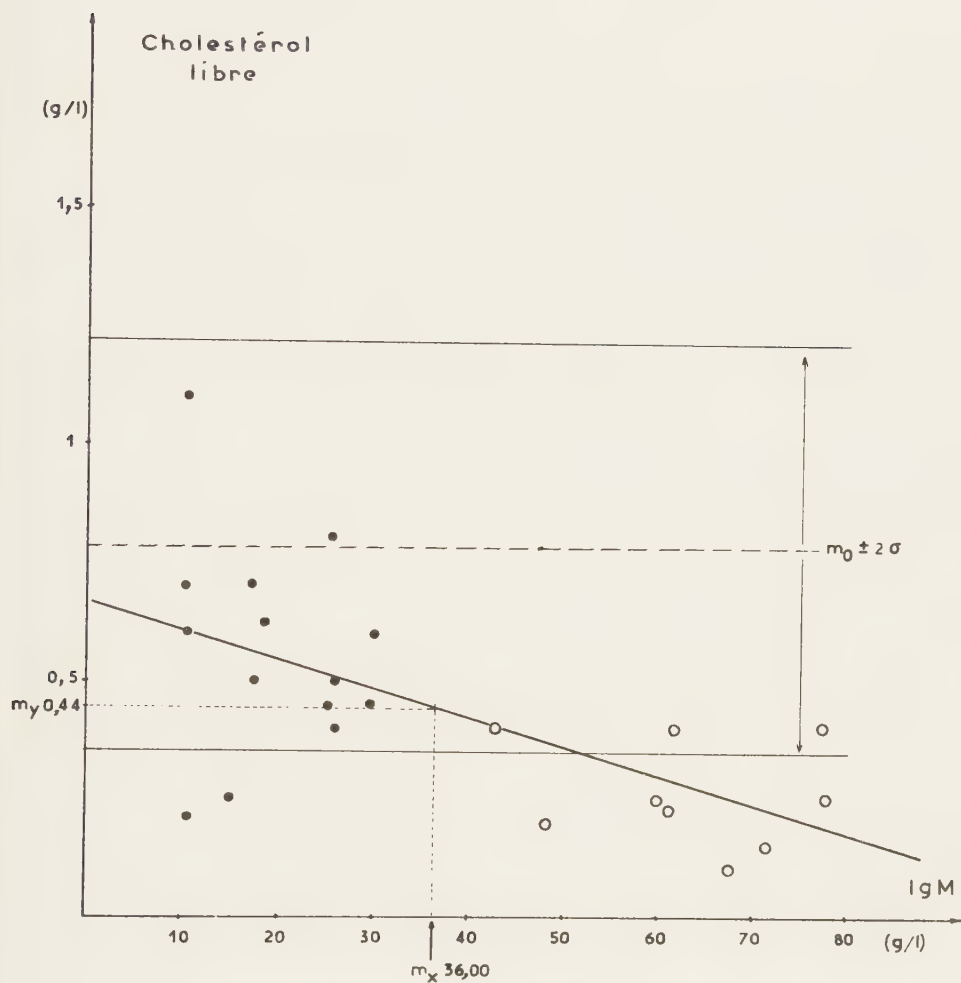


Figure 14 - Corrélation entre la concentration (g/l) du cholestérol libre et celle des IgM;
 $r : -0,62$; $p < 0,01$; pente : $0,006$

Parmi ces nombreuses données statistiques que nous avons pu recueillir, un certain nombre de résultats peuvent surprendre. Les séromucoïdes et l'haptoglobine augmentent, bien qu'il existe une corrélation négative entre leur accroissement et celui des IgM. L'augmentation des α_1 et α_2 glycoprotéines, si elle n'est pas reliée à celle des IgM, donne cependant des corrélations positives avec la diminution des lipides totaux. Les constituants G de l'UCA sont aussi reliés par des corrélations positives aux immunoglobulines IgA + IgG et aux "PT-IgM" qui pourtant diminuent ainsi qu'à l' α_2 globulines dont le taux est inchangé.

Toutes ces corrélations négatives avec l'augmentation des IgM ou positives avec la baisse d'autres composants sériques voudraient donc dire que les fractions qui ont une moyenne globale initialement augmentée ont en réalité tendance à baisser quand l'hypermacroglobulinémie s'accroît.

D'un autre côté, l'aspect dissymétrique et parfois bimodal des distributions de fréquence et le redressement du nuage des points correspondant aux fortes macroglobulinémies suggèrent une certaine hétérogénéité des sérums. Un seuil de 40 g/l d'IgM semble séparer l'ensemble des sérums en deux populations, modérément et fortement macroglobulinémique.

Toutes ces constatations incitent à se demander si, en définitive, l'étude des données globales recueillies sur l'ensemble des sérums rend suffisamment compte des différents aspects biochimiques et physicochimiques des lésions qui ont lieu au cours de la maladie de Waldenström.

III - CAS DES MACROGLOBULINEMIES TRES ELEVEES

(Supérieures à 40 g/l)

Etant données les constatations précédentes, nous nous sommes demandés, si parallèlement à ce qui a été noté sur le plan clinique et hématologique, il existe également sur le plan biochimique des particularités propres aux macroglobulinémies très élevées qui seraient à l'origine de cette hétérogénéité des sérums.

Pour le vérifier, nous avons groupé nos observations en deux lots, celles qui présentent une macroglobulinémie inférieure à 40 g/l (échantillon A : 40 cas) et celles dont la macroglobulinémie dépasse ce seuil (échantillon B : 15 cas). La même méthodologie qui a servi à l'étude des données de la population globale est appliquée à chacun des deux échantillons de sérums.

A - ETUDE COMPARATIVE DES VARIATIONS PATHOLOGIQUES

1 - Tableau des valeurs : cf. tableau VII

Nous avons volontairement renoncé à donner, comme il a été fait précédemment, la totalité des tableaux. Nous nous sommes contenté de grouper en un seul les principaux résultats afin de mieux faire ressortir les différences par rapport aux conclusions précédentes.

Pour chaque fraction sérique envisagée séparément dans l'un et l'autre échantillon, nous n'indiquons que les valeurs suivantes :

- le nombre de cas analysés (N)

- le pourcentage de variation (% V) calculé en rapportant l'écart à la normale ($m - m_o$) à sa norme de référence (m_o).

$$\frac{(m - m_o)}{m_o} \times 100$$

Le signe (+) ou (-) qui précède cette valeur indique le sens de la variation.

- le seuil de signification (p) de l'écart à la normale

- le seuil de signification des corrélations (CRL) positives ou négatives qui apparaissent entre ces variations et l'accroissement des IgM :

+++ ou --- = $p < 0,001$; ++ ou -- = $p < 0,01$

+ ou - = $p < 0,05$; N S = non significatif ($p > 0,05$).

2 - Discussion des résultats :

Si à première vue, le démembrement de nos observations semble amener un appauvrissement par rapport aux données globales précédentes, néanmoins, un certain nombre de faits nouveaux se dégagent de cette étude.

a) - Sur le plan quantitatif, il ressort nettement qu'au delà de 40 g/l d'IgM se manifeste une tendance générale à la chute des concentrations sériques.

L'haptoglobine, l' α_2 glycoprotéine, les constituants G de l'UCA réduisent leur taux d'augmentation alors que les séromucoides se normalisent. Les β glycoprotéines subissent une baisse significative de 15 %

L' α_1 glycoprotéine est la seule fraction qui garde sensiblement le même taux d'augmentation (48 % et 52 %) dans les deux échantillons de sérums. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

L' α_1 globuline, inchangée dans la population globale, est significativement augmentée dans l'échantillon A. Elle baisse dans l'échantillon B de façon non significative mais cependant suffisante pour rendre cette augmentation non décelable à l'étude de l'ensemble des sérums.

La différence entre la moyenne des deux échantillons est trouvée significative ($p < 0,05$).

Le même changement de signe, quoique statistiquement non significatif, se retrouve également avec l' α_2 globulines.

La somme des globulines α_1 , α_2 et béta ("Glb-gamma") ne baisse significativement que dans les sérums fortement macro-globulinémiques, quand la diminution des béta n'est plus atténuée par l'augmentation des α globulines.

	ECHANTILLON (A)				POPULATION GLOBALE		ECHANTILLON (B)			
	N	$(m_A - m_0)$ (% v)	(p)	CRL (lgM)	$(m - m_0)$ (p)	CRL (lgM)	N	$(m_B - m_0)$ (% v)	(p)	CRL (lgM)
IgM	40	(+) 1136	0,001	—	0,001	—	15	(+) 3354	0,001	—
Prot. totaux	40	(+) 11	0,001	++	0,001	+++	15	(+) 50	0,001	+++
Globulines	40	(+) 45	0,001	+++	0,001	+++	15	(+) 137	0,001	++
γ Glb	40	(+) 122	0,001	+++	0,001	+++	15	(+) 374	0,001	++
γ Glp	21	(+) 243	0,001	+++	0,001	+++	7	(+) 685	0,001	+
A (UCA)	40	(-) 27	0,001	--	0,001	--	15	(-) 36	0,001	N S
G (UCA)	40	(+) 70	0,001	N S	0,001	N S	15	(+) 40	0,01	N S
"PT.-IgM"	40	(-) 15	0,001	-	0,001	---	15	(-) 27	0,001	N S
Alb/Glb	40	(-) 38	0,001	---	0,001	---	15	(-) 65	0,001	N S
Albumine	40	(-) 16	0,001	N S	0,001	N S	15	(-) 18	0,001	N S
β Glb	40	(-) 28	0,001	N S	0,001	N S	15	(-) 36	0,001	N S
*Glb-γ"	40	(-) 8	N S	N S	0,02	N S	15	(-) 20	0,01	N S
"γ-IgM"	40	(-) 27	N S	N S	0,01	-	15	(-) 56	0,001	N S
α ₁ Glb	40	(+) 16	0,05	N S	N S	N S	15	(-) 7	N S	N S
α ₂ Glb	40	(+) 9	N S	N S	N S	N S	15	(-) 6	N S	N S
Séromuc.	39	(+) 155	0,001	N S	0,001	-	14	(+) 45	N S	N S
Hapto.	39	(+) 219	0,001	N S	0,001	-	15	(+) 78	0,02	N S
α ₁ Glp	22	(+) 48	0,01	+	0,001	N S	7	(+) 52	0,001	N S
α ₂ Glp	22	(+) 31	0,001	N S	0,001	N S	7	(+) 19	0,01	N S
β Glp	21	(-) 3	N S	N S	N S	N S	6	(-) 15	0,05	N S
Lip. totaux	29	(-) 13	0,02	N S	0,001	---	14	(-) 44	0,001	N S
Phospholip.	29	(-) 19	0,001	N S	0,001	--	14	(-) 46	0,001	N S
Chol. total	29	(-) 24	0,001	-	0,001	---	14	(-) 54	0,001	N S
Chol. ester.	14	(-) 21	0,05	-	0,001	--	9	(-) 58	0,001	N S
Chol. libre	14	(-) 28	0,01	N S	0,001	--	9	(-) 67	0,001	N S
Triglycé.	17	(-) 8	N S	N S	0,05	--	8	(-) 50	0,001	N S
Ch.E/Ch.T	14	(+) 3	N S	N S	N S	N S	9	(-) 8	N S	N S

TABLEAU VII.

Les triglycérides ne diminuent de façon significative que dans l'échantillon B. Ils se distinguent ainsi des autres fractions lipidiques.

Quant à la valeur globale des immunoglobulines IgA et IgG, la baisse de 27 % qu'elle subit dans l'échantillon A n'est pas trouvée statistiquement significative. Le contrôle immunologique révèle pourtant une baisse des IgA dans 60 % des cas et des IgG dans 16 % des cas. Cette proportion s'accroît encore (70 % et 24 %) quand le seuil de 40 g/l d'IgM est dépassé. Nous donnons à titre comparatif le tableau de ces variations au sein de chaque échantillon de sérum (tableau VIII).

Pour toutes les autres fractions protidiques et lipidiques en diminution, leur baisse déjà significative dans l'échantillon A, s'accroît dans les sérums fortement macroglobulinémiques.

La différence entre les moyennes des échantillons A et B est presque toujours significative sauf pour l'albumine et les bêta globulines.

En calculant le rapport des écarts à la normale de ces constituants dans les deux populations de sérums :

$$\frac{(m_A - m_0)}{(m_B - m_0)}$$

et en le comparant à celui des immunoglobulines IgM qui est égal à 0,338, nous trouvons dans la grande majorité des cas un chiffre supérieur à 1/3 montrant que dans l'échantillon B la diminution est bien plus faible que ne le laisse prévoir l'ampleur de l'hypermacroglobulinémie dans ce groupe de sérums. Ce résultat rend bien compte du relèvement de pente que nous avons déjà signalé sur certains diagrammes de dispersion (Figures 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13).

b) - Sur le plan qualitatif, la recherche de corrélations apporte un renseignement supplémentaire. La corrélation négative observée avec l'ensemble des sérums n'indique pas toujours une proportionnalité effective entre la variation du composant sérique et l'augmentation des IgM.

Cinq composants ne la gardent qu'avec les IgM inférieurs à 40 g/l. Ce sont les constituants A de l'UCA, les protides totaux sans les IgM, le rapport albumine/ globuline et le cholestérol total et estérifié (figures 5, 6, 8, 12, 13).

Pour les immunoglobulines IgA + IgG, les séromucoïdes, l'haptoglobine, les lipides totaux, les phospholipides, les triglycérides

et le cholestérol libre, la corrélation trouvée avec l'ensemble des sérums est due en fait à la position décalée des nuages de points correspondant à chaque groupe de sérums.

Ces regroupements particuliers des points de l'échantillon B peuvent parfois, en occupant une position intermédiaire par rapport aux points de l'échantillon A, expliquer l'absence de corrélation significative dans la population globale. A ce point de vue, le comportement de l' α_1 glycoprotéine est particulièrement démonstratif. Ses valeurs augmentent proportionnellement aux IgM ($p < 0,05$) tant que ceux-ci restent inférieurs à 40 g/l, mais quand la macroglobulinémie dépasse ce chiffre, ils s'alignent à un niveau tel que la moyenne des concentrations, dans chaque échantillon, prend le même ordre de grandeur (figure 15).

oooo

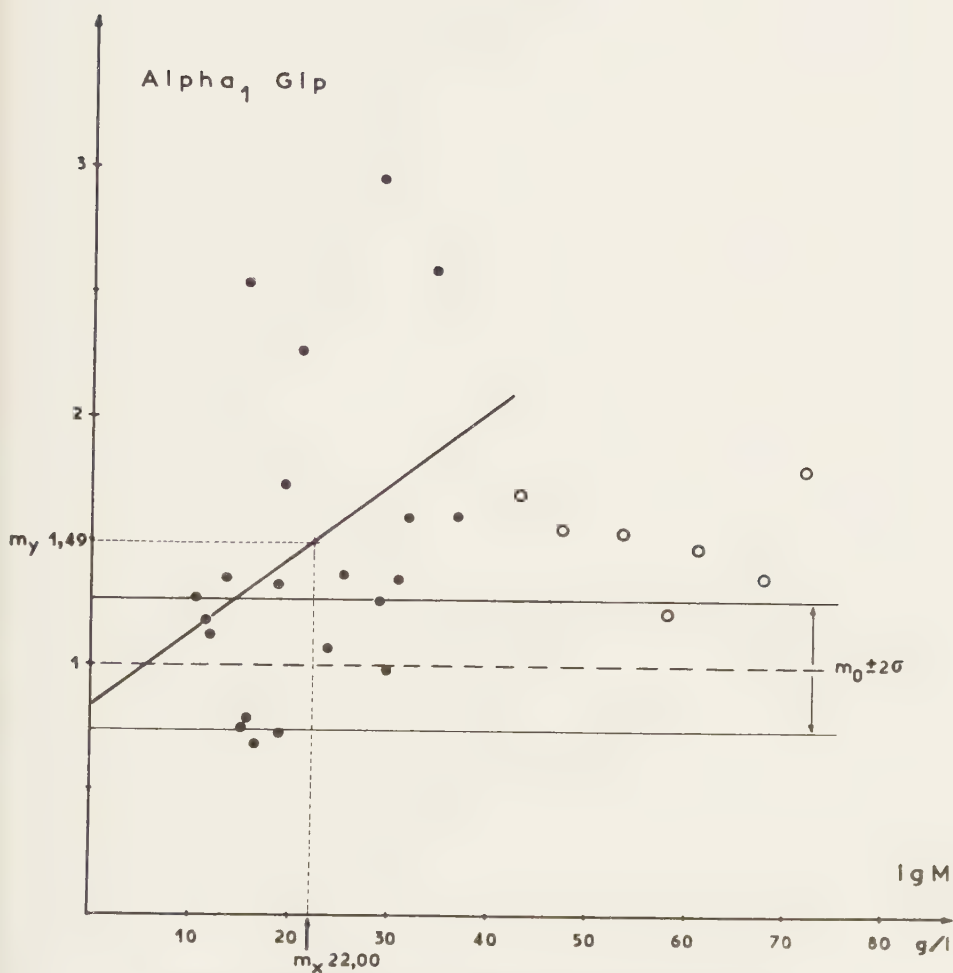


Figure 15 - Corrélation entre la valeur (unités arbitraires) des alpha₁ glycoprotéines et la concentration (g/l) des IgM dans l'échantillon A;
 $r : +0,38$; $p < 0,05$; pente : 0,030

	Ig A diminuées		Ig A augmentées		Ig A inchangées		Total (IgG)	
	Ech. A	Ech. B	Ech. A	Ech. B	Ech. A	Ech. B	A	B
IgG diminuées	16 %	16 %	0	0	0	8 %	16 %	24 %
IgG augmentées	28 %	38 %	15 %	7 %	0	0	43 %	45 %
IgG inchangées	16 %	16 %	0	7 %	25 %	8 %	41 %	31 %
Total (IgA)	60 %	70 %	15 %	14 %	25 %	16 %	100 %	100 %

Tableau VIII - Variations des immunoglobulines IgA et IgG au sein de chaque échantillon de sérum (contrôle immunologique)

B - DISTRIBUTION DE FREQUENCE

1 - En faisant ressortir les cas de l'échantillon B sur les histogrammes de fréquence, nous avons constaté, selon les variables et conformément aux données précédentes, soit un regroupement à l'une ou l'autre extrémité, soit au contraire une dispersion sur toute l'étendue du diagramme (figures 1 et 2).

2 - En faisant abstraction des cas de l'échantillon B, la distribution des cas restants devient nettement plus symétrique en ce qui concerne les protides totaux, les globulines et l'haptoglobine. D'autres fois, malgré cela, la distribution bimodale persiste ("PT-IgM") ou apparaît (albumine, constituants A de l'UCA et α_1 glycoprotéine).

3 - Une mention spéciale doit être faite à propos du pic S_{M3} de l'UCA.

Seules les très fortes macroglobulinémies semblent s'accompagner d'un troisième pic M de constante de sédimentation très élevée (30 à 33 $S_{20, W}^{\circ}$). Les macroglobulinémies inférieures à 40 g/l sont représentées par deux cas dont l'un est à 37,23 g/l et l'autre qui est à 24,50 g/l n'a en fait de constituants S_{M3} qu'à l'état de traces (figure 16).

C - REPARTITION DES SEXES

Il nous a paru intéressant d'inclure dans ce chapitre cette autre particularité des macroglobulinémies très élevées.

Alors que dans la population A, les deux sexes sont représentés manifestement dans les mêmes proportions (20 hommes pour 19 femmes) nous avons compté dans la population B, 12 hommes pour seulement deux femmes.

Il apparaît donc que la prépondérance du sexe masculin dans la maladie de Waldenström, est surtout le fait des macroglobulinémies importantes, supérieures à 40 g/l.

D - CONCLUSION

Les données quantitatives et qualitatives apportées par le démembrement de nos observations indiquent qu'au delà d'un seuil de concentration des IgM qui semble se situer autour de 40 g par litre de sérum, les perturbations humorales se caractérisent essentiellement par une nette tendance à la baisse des concentrations relatives des fractions circulantes du sérum.

Cette tendance touche aussi bien les fractions augmentées dans l'échantillon A et qui atténuent leur taux d'augmentation dans l'échantillon B, que celles qui sont abaissées et qui accentuent leur diminution mais moins que ne le laisse prévoir le taux d'accroissement des IgM.

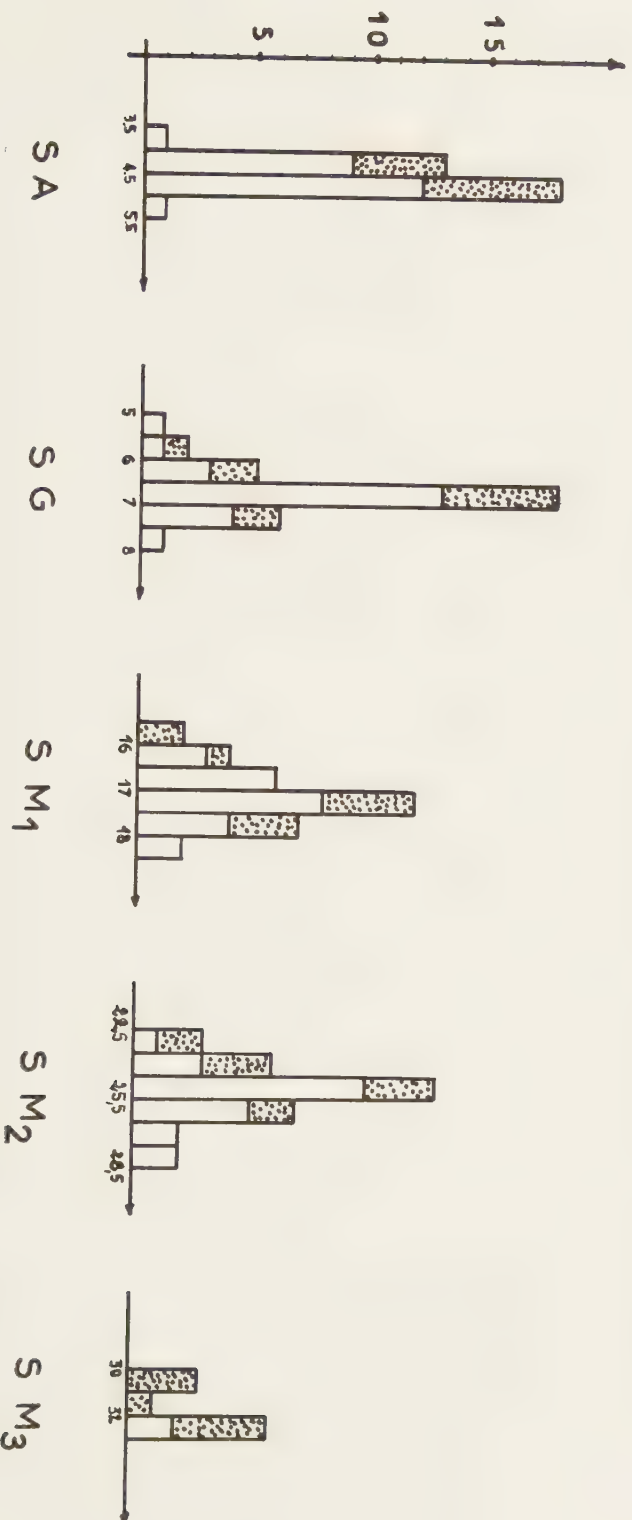
Ceci introduit une hétérogénéité dans le comportement des fractions étudiées qui retentit de diverses façons sur la recherche des corrélations entre leur variation et celle de la macroglobulinémie.

oOo

ULTRACENTRIFUGATION ANALYTIQUE

Figure 16

Répartition en fonction des valeurs de $S_{20,w}^{\circ}$



CHAPITRE III

DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Il apparaît au terme de cette étude, que la maladie de Waldenström qui se traduit essentiellement par une augmentation des immunoglobulines IgM comprend par ailleurs une élévation des alpha glycoprotéines contrastant avec une diminution de composants protidiques et lipidiques du sérum.

°

° °

Les données de la littérature sur l'analyse des glycoprotéines au cours de la maladie de Waldenström sont particulièrement pauvres. Nous n'y avons trouvé aucune indication précise concernant les valeurs relatives des différentes fractions glycoprotéiques du sérum. A ce sujet, la présente étude permet de souligner plusieurs points importants.

1 - Il existe une nette augmentation des α_1 et α_2 glycoprotéines (50 et 30 %) ainsi qu'une importante ascension du taux de leur principale variable, les séromucoïdes (125 %) et l'haptoglobine (180 %).

2 - D'excellentes corrélations relient entre elles l'augmentation de ces différentes fractions, notamment celle des séromucoïdes et de l'haptoglobine.

3 - Nous n'avons malheureusement pas pu suivre individuellement les relations entre la variation du taux d'haptoglobine et des séromucoïdes et les différentes périodes évolutives de la maladie. Cependant, si l'on considère le niveau de la macroglobulinémie comme critère biologique de la sévérité de l'affection, on constate que le taux de ces deux alpha glycoprotéines, élevé en cas de macroglobulinémie modérée, se rapproche de la normale ou y parvient quand les IgM dépassent le seuil de 40 g/l.

L'explication de ce phénomène réside peut être dans la compétition métabolique suscitée par la production prioritaire devenue particulièrement intense de cette autre glycoprotéine riche en hydrate de carbone (11,8 %) l'immunoglobuline IgM.

Cette augmentation des glycoprotéines au cours de la maladie de Waldenström, rejoint en définitive les résultats trouvés au cours d'autres états morbides comme l'inflammation, l'infection, les traumatismes, le cancer (3, 42, 43, 46, 76). Elle s'intégrerait dans ce "syndrome d'agression" qui les caractérise et continuerait d'en poser les mêmes problèmes pathogéniques. S'il est actuellement bien établi que c'est au niveau des hépatocytes qu'à lieu la synthèse des glycoprotéines (47, 49), ni le mécanisme, ni la signification de cette hyperproduction ne sont encore définitivement élucidés. Elle se ferait pour Studnitz et Nyman (72) sous l'influence des stéroïdes anabolisants et serait déterminée selon Sarcione (64) par un facteur très labile élaboré au siège de l'agression. Bazin, Delaunay et Bouanchaud (2) de leur côté, attribuent cette augmentation au dépôt de glycoprotéines apporté par les cellules inflammatoires riches en acide sialique, les polynucléaires et surtout les macrophages.

Une très récente communication de R. Engler, H. Degrelle, M.F. Jayle et coll. (1968), avance l'hypothèse selon laquelle les glycoprotéines pourraient être nécessaires à la formation des éléments blancs du sang qui recèlent des quantités importantes d'acide sialique (21). L'administration de glycoprotéines radioactives à des rats térébenthinés montre en effet, une forte radioactivité au niveau du foyer inflammatoire, de la moëlle osseuse et surtout des ganglions lymphatiques. La maladie de Waldenström qui atteint la moëlle osseuse et le système ganglionnaire pourrait très bien répondre à cette façon de voir.

Cependant, aussi séduisants soient-ils, ces mécanismes invoqués laissent intact le problème de la lésion primitive, la prolifération des cellules réticulo-lymphoïdes. L'état actuel de nos résultats, tout en contribuant à la connaissance des perturbations qui touchent le métabolisme général des glycoprotéines au cours de la maladie de Waldenström, ne permet en aucune façon de se prononcer pour ou contre l'étiologie cancéreuse ou l'hyperimmunisation vis à vis d'un antigène de nature encore inconnue. C'est sur le plan pratique du diagnostic et peut être même du pronostic que l'apport de cette étude peut trouver son application. Le taux des sialoglycoprotéines augmente mais les valeurs les plus fortes accompagnent les macroglobulinémies modérées, inférieures à 40 g/l.

S'opposant à la stimulation glycoprotéique, la déficience protidique est le deuxième stigmate biologique essentiel qui accompagne l'hypermacroglobulinémie au cours de la maladie de Waldenström. A mesure que les IgM augmentent, le reste des protéines circulantes diminue proportionnellement, dans son ensemble. Cette baisse est essentiellement imputable à la chute de trois fractions protéiques, l'albumine (16 %), les bêta globulines (30 %), et les immuno globulines IgA et IgG (35 %). Pour ces dernières, les résultats qualitatifs et semi-quantitatifs de différentes techniques immunologiques ont montré, à première approximation, que cette diminution se fait beaucoup plus souvent aux dépens des IgA (60 % des cas). La corrélation qui lie les bêta globulines aux constituants A de l'UCA et l'absence de variation significative des bêta glycoprotéines, désignent, à première vue, le plasminogène comme principal responsable de la chute des bêta globulines. D'autres fractions que nous n'avons pu explorer, notamment les protéines enzymatiques et les peptides hormonaux, doivent également participer à cette déficience protéique. Déjà, la baisse de l'albumine, par la simple anomalie de transport qu'elle entraîne, suffit à elle seule pour troubler cet équipement physiologique. L'altération des protéines plasmatiques n'est d'ailleurs que le reflet de perturbations plus générales du métabolisme azoté dans son ensemble.

On sait depuis les travaux de Schoenheimer (1942) et ceux de Whipple (1948), que le contenu protéique du sang est en état d'équilibre "dynamique" avec les réserves protéiques de l'organisme disséminées à travers les divers tissus (5, 8, 15). En cas de besoin azoté, l'organisme puise ses matériaux selon un ordre de priorité, d'abord dans les réserves labiles du tube digestif, du foie, du pancréas, des muscles puis dans les reins et les endocrines. Il y a longtemps protection du coeur, du cerveau et du plasma (1, 5, 8, 15). La baisse des protéines circulantes n'est donc pas un test précoce, elle est le témoin d'une déficience protéique générale. La perte d'un gramme de la quantité d'albumine circulante correspond à une perte de 30 g de protéines dans l'organisme (15).

Ce travail de dégradation azotée qui traduit un besoin pressant en éléments protidiques répond aux exigences d'une production excessive de glycoprotéines plasmatiques au renouvellement particulièrement rapide, l'haptoglobine, les séromucoïdes et plus spécialement les IgM. Il existe en effet une excellente corrélation négative ($p < 0,001$) entre la baisse de l'ensemble des protides sériques autres que les IgM et l'augmentation de ces derniers. Cette forte compétition métabolique s'explique aisément par l'inflation considérable de la masse commune des IgM qui, de 8 grammes dans un organisme normal, se trouve plus que décuplé dans la maladie de Waldenström (51). Les constantes plasmatiques déterminées grâce à l'administration de macroglobulines marquées (28,

38, 80) à l'iode radioactif (^{131}I) montrent à la fois un accroissement du taux de leur biosynthèse et un ralentissement de la vitesse de leur catabolisme.

AUTEURS	Demi - Vie (jours)		Synthèse (mg/kg/j)		O_2 Intervasculaire catabolisé / j	
	N	MGW	N	MGW	N	MGW
BARTH (80) 1964	3,8 - 6,5	6,8 - 9,6	-	-	14,1 - 25,1	8,1 - 10,4
WILKINSON (80) 1965	-	9,5	-	144	-	10,30
HAVFZ-BISERTE (38) 1966	$5,4 \pm 1$	-	$9 \pm 6,2$	-	-	-
MONGIN-MURATORE (53) 1966	-	6,7	-	322	-	-
GAJDOS (28) 1969	4 - 5	-	-	-	14 - 25	-

Il apparaît ainsi clairement que les patients atteints de la maladie de Waldenström souffrent d'une dénutrition protidique sévère malgré une protidémie totale élevée qui vient masquer les déficits réels en protéines. Leur besoin azoté est d'autant plus impérieux qu'il survient chez des sujets âgés et anorexiques. Il est d'ailleurs très significatif de constater que les symptômes les plus constants et les plus précoces de la maladie soient précisément ceux de la carence protéique à savoir l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement. La tendance marquée aux oedèmes, les troubles trophiques, les diarrhées à répétition, la stéatose hépatique, la déficience de la barrière immunitaire, font certainement partie du même tableau carenciel. Aussi est-il primordial d'assurer à ces malades un apport protidique suffisant pour limiter cette auto-consommation des protéines endogènes. La déplétion protidique importante que vise la plasmaphérèse (39, 53, 56, 78) a sans doute les meilleurs effets sur le syndrome d'hyperviscosité mais présente le grave inconvénient d'accentuer cet état de dénutrition protidique. Il serait donc plus indiqué de réserver aux seuls cas d'urgence cette thérapeutique immédiatement favorable sur le plan de l'hyperviscosité sérique et de compenser ses effets nocifs sur le plan métabolique, par des perfusions équilibrées d'acides aminés et de solutés glucosés.

L'emploi de drogues telles que le chlorambucil qui diminuerait le taux de synthèse des macroglobulines (50, 80) ou la Pénicillamine, agent dépolymérisant (50, 53) qui élèverait leur taux de destruction (80) serait en association à une alimentation protéique convenable, le traitement de choix de cette affection. Malheureusement, en pratique, l'expérience n'a pas apporté les effets espérés de ces différentes médications.

°
° °

Nos résultats concernant les fractions lipidiques confirment l'existence de l'hypolipidémie et la baisse du cholestérol total mentionnées à plusieurs reprises par différents auteurs (50, 51, 52, 59). Ils concordent surtout avec les données plus complètes d'un travail récent effectué par L. HARTMANN, M.P. OLLIER, Ph. LAUDAT et al. (36), sur les lipides et les lipoprotéines sériques dans la maladie de Waldenström.

Les corrélations positives que nous avons mises en évidence entre les concentrations des lipides totaux d'une part et celles des phospholipides, du cholestérol total, libre et estérifié d'autre part, montrent en effet que l'hypolipidémie résulte de la baisse simultanée de ces différents constituants lipidiques. Nous n'avons pas trouvé de relation entre la diminution des triglycérides et celle des lipides totaux.

De plus, l'existence de corrélations négatives entre les concentrations de tous les composants lipidiques y compris les triglycérides et celle des IgM indique que la baisse des lipides sériques se fait proportionnellement à l'augmentation de ces immunoglobulines.

Dans une étude complémentaire (37), L. Hartmann et ses collaborateurs ont montré que la molécule d'IgM se trouve associée à des fractions lipidiques qui peuvent être aussi bien du cholestérol estérifié, des phospholipides ou des triglycérides. Le mode d'extraction de ces lipides excluant l'éventualité d'une liaison covalente ou d'une union antigène-anticorps, ces auteurs attribuent aux édifices particulièrement complexes des molécules d'IgM, le rôle de transporteurs de lipides. Faisant un parallélisme entre la baisse des lipoprotéines alpha et bêta et la soudanophilie bien connue des IgM dans la maladie de Waldenström, ils proposent une explication physico-chimique à l'hypolipidémie au cours de cette affection. L'accroissement considérable du taux des IgM augmente la quantité des lipides captés et transportés et exercerait une action compétitive vis à vis des lipoprotéines, modifiant ainsi l'équilibre lipidique du sérum.

Une explication métabolique peut également être envisagée si l'on considère la copule protéique des alpha et bêta lipoprotéines. La baisse de ces dernières peut alors être attribuée à la diminution de la synthèse hépatique de leur fraction protéique en raison des effets compétitifs qui s'exercent sur le métabolisme azoté en général. Dans ces conditions, les IgM interviendraient dans le transport des lipides circulants, non plus par compétition vis à vis des lipoprotéines, mais par suppléance.

A ces faits essentiels, s'ajoutent les observations relatives à l'affinité des mucopolysaccharides plasmatiques et certaines lipoprotéines évoquant la formation de complexes gluco-lipidiques. M. Vègh et M. Bihari-Varga ont mis en évidence (77) dans des sérums normaux et hyperlipémiques, des corrélations très significatives entre les concentrations en séromucoïdes d'un côté et celles du cholestérol estérifié et des triglycérides de l'autre.

Nous avons trouvé quant à nous, une corrélation entre les lipides totaux et les phospholipides d'une part et les alpha₁ et alpha₂ glycoprotéines d'autre part ainsi qu'entre les triglycérides, les séromucoïdes et l'haptoglobine. Ces corrélations entre lipides et glycoprotéines du sérum rendent probable l'existence postulée de la liaison entre lipo et glycoprotéines ce qui pourrait être d'importance dans certains phénomènes en relation avec le transport des lipides notamment en ce qui concerne les IgM. Ce rôle serait alors assumé par la copule glucidique des IgM et partagé avec d'autres glycoprotéines du sérum.

°

° °

A côté de la compétition métabolique ou physico-chimique des IgM expliquant le double déficit protido-lipidique, il faudrait encore faire la part du retentissement de l'hypermacroglobulinémie sur les constantes physiques du sérum et par là même sur les concentrations relatives de ses constituants. Il suffit en effet de dix grammes d'IgM par litre de sérum pour doubler sa viscosité. Celle-ci est septuplée pour 40 g/l (56). L'hypervolémie plasmatique consécutive à l'élévation de la protidémie peut être aussi considérable. Autour de 2700 ml chez les sujets témoins (39, 41) elle peut aller jusqu'au delà de 6000 ml (39, 40, 61) dans certains cas de maladie de Waldenström. Or, si les effets de l'hyperviscosité sérique sont beaucoup plus évidents sur le plan clinique, l'hémodilution par contre peut avoir une grande incidence sur les concentrations relatives des fractions sériques au point de se demander si les altérations biochimiques que nous avons constatées sont des perturbations provoquées par la dilution ou simplement aggravées par elle.

Différents auteurs (14, 39, 40) se sont attachés à résoudre ce dilemme pour le cas de l'anémie. Les données biochimiques de leurs observations sont trop incomplètes pour que nous puissions tirer des conclusions définitives concernant les effets de l'hypervolémie sur les concentrations relatives des fractions sériques.

Plusieurs faits peuvent cependant être retenus. Dans les différentes observations étudiées par Herreman et ses collaborateurs (39, 61) et dans celle de Hirson et Menzies (40), une protidémie très élevée avec un pourcentage important de globulines accompagne le plus souvent l'hypervolémie plasmatique. Sur les dix cas étudiés par Cline, Solomon, Berlin et Fahey (14) celle-ci n'est constatée que trois fois. D'un autre côté, plusieurs auteurs (50, 52, 59, 78) signalent chez un certain nombre de malades, une tendance marquée aux oedèmes qui témoigne au contraire d'un accroissement des liquides interstitiels.

Ces résultats portent à croire que les échanges liquidiens entre compartiment vasculaire et espace interstitiel ne se font pas de façon uniforme chez tous les malades atteints de macroglobulinémie de Waldenström. Elles aboutissent à la formation d'oedèmes chez les uns, à une hypervolémie chez les autres, très probablement à cause des valeurs différentes du rapport de concentration entre leur sérum-albumine et leurs sérum-globulines. On peut en effet imaginer de façon très schématique qu'en cas de macroglobulinémie modérée, la baisse de la pression oncotique due à la perte d'albumine n'arrive pas à être compensée par l'augmentation des globulines dont le pouvoir oncotique est quatre fois inférieur à celui de l'albumine (39-61). C'est alors qu'apparaît un accroissement du liquide interstitiel. Par contre, quand les IgM dépassent un certain seuil de concentration, la quantité de globulines intravasculaires est alors en mesure non seulement de compenser la baisse de la pression oncotique mais encore de la majorer au point d'entraîner cette hypervolémie plasmatique. Cette interprétation concorde bien avec les résultats que nous obtenons en distinguant deux populations, fortement et modérément macroglobulinémique. Dans l'échantillon A où la moyenne des IgM est inférieure à 40 g/l, l'hémodilution est difficilement compatible avec l'élévation du taux sérique des α_1 globulines (16%), des α_1 et α_2 glycoprotéines (48 et 31 %) et surtout des séromucoïdes et de l'haptoglobine qui arrivent à dépasser largement les 100 % de la valeur témoin. Par contre quand les IgM s'élèvent au-dessus de 40 g/l, il se manifeste une tendance généralisée à la baisse des concentrations sériques qui peut alors s'expliquer, au moins en partie, par l'excès volémique du compartiment vasculaire. Cette tendance, qu'elle soit ou non significative sur le plan statistique, se vérifie pour toutes les fractions sériques étudiées sans exception. Elle est particulièrement nette pour les constituants qui augmentent initialement dans l'échantillon A et qui, lorsque la macroglobulinémie dépasse le seuil de 40 g/l, se rapprochent de leur norme de référence (α_2 glycoprotéine, haptoglobine, constituants G de l'UCA), y parviennent (séromucoïdes) ou même se placent à un niveau inférieur (α_1 globuline). Ces variations peuvent être interprétées soit

comme le résultat d'une compétition métabolique jouant exclusivement en faveur de la biosynthèse des IgM, soit comme un fait de l'hémodilution, soit comme la résultante de ces deux effets conjugués. L'aggravation du déficit de la plupart des fractions déjà diminuées dans l'échantillon A nous avait paru inférieure à ce qu'elle devrait être pour des taux en IgM supérieurs à 40 g/l. L'hémodilution pourrait être dans ce cas, le facteur principal d'aggravation, la compétition métabolique ou physico-chimique, à ce stade, intervenant relativement peu par suite de l'épuisement des réserves de l'organisme.

A côté de la régulation du volume plasmatique qui, depuis Starling, fait jouer un rôle essentiel à la pression oncotique des protéines et plus particulièrement de l'albumine, peuvent également intervenir les modifications de la perméabilité capillaire. Le passage de molécules à travers la membrane semi-perméable interposée entre le courant sanguin et les espaces interstitiels amène une modification de leur répartition et rend le problème encore plus complexe. L'étude habituelle des concentrations sériques devient alors insuffisante pour décrire les perturbations métaboliques réelles.

Il est néanmoins certain que le comportement des fractions sériques change brutalement dès que la macroglobulinémie s'élève au-dessus de 40 g/l.

A partir de ce chiffre, la viscosité du sérum devient sept fois supérieure à la normale (39) et l'excès du volume plasmatique peut dépasser 3000 ml (39-40-61). Ces propriétés physiques très spéciales sont très probablement à la base des particularités à la fois biochimiques, cliniques et hématologiques qui caractérisent les patients dont la macroglobulinémie dépasse 40 g/l. Ces constatations autorisent l'individualisation d'une population à part parmi les malades atteints de la macroglobulinémie de Waldenström. La répartition presque exclusive du sexe masculin que nous avons notée dans cette population rend la distinction encore plus légitime.

Nous avons été très tentés de rapprocher cette dernière constatation des interprétations que proposent Havez et Biserte (38) pour des maladies très voisines, la maladie de Kahler, la maladie des chafnes lourdes et l'agammaglobulinémie primitive. La maladie de Waldenström serait alors en rapport avec une anomalie d'un gène régulateur porté par les chromosomes X d'un clone cellulaire de la lignée blanche du sang, qui aurait cessé de produire son effet normal de répression sur le gène opérateur responsable de la biosynthèse des IgM. Seuls les hommes ou les rares femmes homozygotes privés de la répression partielle qu'aurait pu assurer un gène allèle intact peuvent alors atteindre des chiffres élevés d'IgM dépassant le seuil de 40 g/l. Cette interprétation, bien que tout à fait hypothétique, ne semble pas en désaccord avec le contexte génétique qui commence à être entrevu depuis la découverte de cas familiaux de maladies de Waldenström.

CHAPITRE IV

CONCLUSIONS

Des désordres biochimiques secondaires s'associent à l'augmentation pathognomonique des IgM au cours de la maladie de Waldenström.

Une étude statistique des résultats de 55 observations pour lesquelles les IgM ont été déterminés en ultracentrifugation analytique et d'autres constituants sériques analysés par différentes méthodes physiques, chimiques et immunologiques, nous a permis de les définir.

1) - Par rapport à plusieurs séries de sérums normaux soumis aux mêmes techniques d'étude, nous avons constaté :

a - une augmentation qui intéresse essentiellement les glycoprotéines (α_1 , α_2 , séromucoïdes et haptoglobine),

b - une diminution concernant :

- d'une part l'ensemble des protides autres que les IgM ("PT - IgM") l'albumine, les bêta globulines et les immunoglobulines IgA et IgG,

- d'autre part toutes les fractions lipidiques étudiées : lipides totaux, phospholipides, triglycérides, cholestérol total, libre et estérifié,

c - un taux inchangé des α_1 et α_2 globulines, des bêta glycoprotéines et du rapport chol. estérifié/chol. total,

d - une baisse des constituants A et une augmentation des constituants G à l'ultracentrifugation.

2) - La recherche de corrélations entre l'accroissement des IgM d'une part et les variations des constituants sériques d'autre part, apporte de précieux renseignements.

a - Seules apparaissent des corrélations négatives

b - Elles intéressent :

- les séromucoïdes et l'haptoglobine malgré une moyenne de concentration élevée,
- les protides totaux sans les IgM et la somme des immunoglobulines IgA et IgG,
- toutes les fractions lipidiques étudiées.

3) - L'étude des corrélations entre les différents composants sériques prix deux à deux, met en évidence des liaisons significatives non seulement entre fractions d'un même métabolisme mais aussi entre des fractions appartenant à des métabolismes différents, notamment lipidique et glycoprotéique.

4) - En se référant à une macroglobulinémie seuil de 40 g/l, nous avons distingué les sérums en deux populations modérément et fortement macroglobulinémique. L'étude quantitative menée parallèlement dans chaque groupe de sérums, de même que la recherche des corrélations, l'allure des histogrammes de fréquence et jusqu'à la répartition des sexes au sein de chaque population, s'accordent pour mettre en évidence des particularités propres aux sérums fortement macroglobulinémiques. Cette distinction sur le plan biochimique rejoint des constatations analogues qui ont été faites par ailleurs sur les plans clinique et hématologique. Elles relèvent très probablement de perturbations physicochimiques qui viennent se surajouter, au-delà de 40 g/l, aux anomalies biochimiques communes à tous les malades atteints de macroglobulinémie de Waldenström.

De tels malades apparaissent essentiellement comme de grands dénutris malgré une hyperprotidémie trompeuse qui n'est en fait qu'un simple reflet de l'hypermacroglobulinémie. Leur réserve protéique est mise à contribution non seulement par la synthèse particulièrement intense des IgM mais également par l'inévitable néoglycogénèse consécutive à la restriction des nutriments énergétiques (glucides et lipides). La réalimentation de ces malades paraît donc indispensable et il est souhaitable dans certains cas d'associer aux médications habituelles des perfusions intraveineuses de solutions équilibrées d'acides-amino et de solutés glucosés. La plasmaphérèse facteur de déplétion protéique importante, doit se limiter aux seuls cas d'urgence et ses effets sur le plan métabolique doivent être corrigés par un apport calorico-azoté adéquat.

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr L. HARTMANN

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

I - M. APFELBAUM

Le bilan d'azote en clinique : physiopathologie de l'équilibre protidique et technique de mesure.
Soc. Médic. des Hôpit. de Paris - 1968, 119, n° 12, pp : 969-976.

2 - S. BAZIN, A. DELAUNAY, D. BOUANCHAUD

Sur l'origine dans les tissus enflammés des glycoprotéines avec acide sialique.
Bul. Soc. Chim. Biol. - 1965, 47, n° 10, pp : 1841-1849.

3 - G. BISERTE

Les glycoprotéines du sérum sanguin et de l'urine : exploration et signification physiopathologique.
IV journées biochimiques - Montpellier - 1957.

4 - G. BISERTE et R. HAVEZ

Enquête sur la technique de l'électrophorèse des lipoprotéines et sur ses résultats.
Ann. Biol. Clin. - 1960, 18, n° 10-12, pp : 683.

5 - B. BLANC

Aspects biochimiques de la nutrition protidique.
Experientia, vol. XXI, fasc. 7, 1965, pp. : 361-424.

6 - P. BOIVIN, M. P. HUGOU et L. HARTMANN

Microméthode d'électrophorèse des protéines sériques à travers gel d'amidon.
Rev. Franç. Etud. Clin. et Biol. - 1959, 4, n°8 , pp:812-815.

7 - C. BOTTURA, I FERRARI et A. A. VEIGA

Chromosome abnormalities in Waldenström macroglobulinemia.
Lancet - 1, 1170, 1961.

- 8 - H. BOUR
Traitement de la dénutrition protidique
Cahiers du Collège de Médecine - 1966, 7, n°1, pp : 27-37.
- 9 - A. BROUSTET
Etude cytogénétique et moléculaire de la maladie de Waldenström.
Thèse Bordeaux - 1966.
- 10 - A. BROUSTET
Cytogénétique
Journal de Médecine de Bordeaux - 1967, n° 9
Colloque sur la maladie de Waldenström pp : 1283-1290.
- 11 - A. BROUSTET, L. HARTMANN, J. MOULINIER, J. STAFFEN
et G. MORETTI
Etude cytogénétique de 18 cas de maladie de Waldenström.
Nouv. Rev. Franç. d'Hémat. - 1967, 7, n°6, pp: 802-826.
- 12 - L.A. CARLSON
Determination of serum triglycerides.
J. Atheroscler. Res. - 1963, 3, pp : 334-336.
- 13 - P. CAZAL
La cytophysiologie immunitaire.
Actes du VI^e Congrès National de Transfusion Sanguine,
Tours - 1966, tome I, pp : 17-28.
- 14 - M.J. CLINE, A. SOLOMON, N.I. BERLIN et J.L. FAHEY
Anemia in macroglobulinemia.
Amer. J. Med. - 1963, 34, 213.
- 15 - J. DUBRISAY
Volume globulaire total et protéines totales circulantes
Paris - 1950.
- 16 - J.L. DELSAL
Nouveau procédé d'extraction des lipides du serum par le méthylal. Applications aux microdosages du cholestérol total, des phosphoaminolipides et des protéides.
Bul. Soc. Chim. Biol. - 1944, 26, pp : 99-105.
- 17 - R. DEPRAITERE, P.M. de TRAVERSE et M.L. COQUELET
Mesure des protéines du sérum et du plasma sanguin à partir de la densité.
Ann. Biol. Clin. - 1957, n° 10-12, pp : 685.

18 - R. DEPRAITERE et P. M. de TRAVERSE

Microdosage du cholestérol sérique estérifié après saponification.

Ann. Biol. Clin. - 1961, N° 5-6, pp : 453-455.

19 - P. M. de TRAVERSE, G. H. LAVERGNE, R. DEPRAITERE

Les incertitudes de la mesure du cholestérol total du sérum : choix d'une technique fidèle.

Ann. Biol. Clin. - 1956, n° 3-4, pp : 236-256.

20 - H. F. DEUTSCH et J. J. MORTON

Dissociation of human serum macroglobulins

Science - 1957, 125, pp : 600.

et J. Biol. Chem. - 1958, 231, pp : 1107.

21 - R. ENGLER, H. DEGRELLE, P. JANIAUD, O. HEVER et M. F. JAYLE

Devenir des sialoglycoprotéines plasmatiques chez le rat au cours d'une réaction inflammatoire.

C. R. Acad. Sc. Paris - 267, 1968, pp : 1322-1325.

22 - S. FILITTI-WURMSER, C. GENTOU et L. HARTMANN

Existence de 2 variétés 17 S ou 18, 3 S de γ_1 M et d'une augmentation de globulines 6, 6 S sériques dans la maladie de Waldenström.

Rev. Franç. d'Et. Clin. et Biol. - 1964, n° 4, vol. IX, pp : 398.

23 - S. FILITTI-WURMSER, C. GENTOU et L. HARTMANN

Poids moléculaires des macroglobulines IgM des sérums humains normaux. Association IgM-IgG.

Biochim. Biophys. Acta - 1966, 121, 175.

24 - S. FILITTI-WURMSER, C. GENTOU et L. HARTMANN

Polymorphisme des macroglobulines de Waldenström.

Clin. Chim. Acta - 1967, 15, pp : 253-258.

25 - S. FILITTI-WURMSER et L. HARTMANN

Poids moléculaires des immunoglobulines IgM humaines et de leurs sous-unités.

Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques - 1968, n°10 vol. XIII, pp : 967-975.

26 - S. FILITTI-WURMSER et L. HARTMANN

Etudes physico-chimiques des macroglobulines purifiées et des sérums humains normaux et pathologiques.

Bul. Soc. Chim. Biol. - 1962, Tome XLIV, n°11, pp : 919-949.

27 - J. M. FINE

Nomenclature et structure des immunoglobulines.
Actes du VI^e Congrès National de Transfusion Sanguine.
Tours - 1966, tome I, pp : 35-38.

28 - A. GAJDOS

La biochimie des immunoglobulines.
La Presse Médicale - 1969, n° 4 et 9, pp : 137 et 329.

29 - C. GENTOU

Contribution à l'étude des alpha₂ macroglobulines humaines.
Thèse de Doctorat Es-Sciences Physiques - Faculté des
Sciences de Paris - 1968.

30 - P. GRABAR

On the nomenclature of serum proteins.
Nature - 1963, 197, 692.

31 - J. GROULADE

Enquête sur la technique d'électrophorèse des lipoprotéines
et sur ses résultats.
Ann. Biol. Clin. - 1960, 18, pp : 727-744.

32 - L. HARTMANN et S. FILITTI-WURMSER

Données sur la structure quaternaire des macroglobulines
IgM humaines normales et pathologiques.
Bull. Soc. Chim. Biol. - 1967, 49, n° 12, pp : 1725-1733.

33 - L. HARTMANN, M. P. OLLIER et S. FILITTI-WURMSER

Association de l'IgM avec l'albumine dans certains cas de
maladie de Waldenström.
Clin. Chim. Acta - 1966, 14, pp : 134-136.

34 - L. HARTMANN et M. TOILLIEZ

Microméthode d'étude en gélose de la réaction antigène-
anticorps.
Rev. Franç. Etude Clin. et Biol. - 1957, II, pp : 197-199.

35 - L. HARTMANN, S. FILITTI-WURMSER, N. LELIEVRE-
ARDAILLOU et P. BOIVIN

Etude biologique des macroglobulines sériques.
Le sang - 1960, n° 6, XXXI, pp : 491-527.

36 - L. HARTMANN, M. P. OLLIER, Ph. LAUDAT, J. P. AMBERT
et S. FILITTI-WURMSER

Etude des lipides et lipoprotéines sériques dans la maladie de
Waldenström.
Ann. Biol. Clin. - 1968, 26, 7-9, 865-879.

- 37 - L. HARTMANN, S. FILITTI-WURMSER, M. P. OLLIER et Ph. LAUDAT
Lipides, lipoprotéines et immunoglobulines IgM.
Ann. Biol. Clin. - 1968, 26, 7-9, pp. 881-893.
- 38 - R. HAVEZ et G. BISERTE
Métabolisme des immunoglobulines.
Actes du VI^e Congrès national de Transfusion Sanguine.
Tours 1966 - tome I - pp : 123-133.
- 39 - G. HERREMAN, H. PIGUET, R. ZITTOUN, G. BILSKI-PASQUIER et J. BOUSSER
L'hypervolémie de la macroglobulinémie de Waldenström.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie - tome 8, 1968, n° 2,
pp : 209-226.
- 40 - C. HIRSON et I. S. MENZIES
Plasma volume in macroglobulinemia
British Medical Journal - Oct. 1968, p : 123.
- 41 - J. W. IMHOF, H. BAARS et M. C. VERLOOP
Clinical and haematological aspects of macroglobulinemia
Waldenström
Act. Méd. Scand. - 1959, 163, pp : 349-366.
- 42 - M. F. JAYLE, J. M. FINE, G. HERMANN-BOUSSIER, J. MORET-TI et M. STEINBUCH
Les haptoglobines, étude biochimique, génétique et physiopathologique.
Masson et Cie, Edit. - Paris - 1962.
- 43 - M. F. JAYLE, A. ENNUYER, R. CHEMAMA, P. BATAINI et L. DETROUX.
Intérêt clinique du dosage de l'haptoglobine et du séromucoïde dans la maladie de Hodgkin.
Sem. des Hôp. - n° 28 - 1968, pp : 1861-1867.
- 44 - A. KAPLAN and J. SAVORY
Evaluation of a cellulose acetate electrophoresis system for serum protein fractionation.
Clinical Chemistry - 1965, vol. II, n° 10, pp : 937-942.
- 45 - R. L. KELSEY, T. P. de GRAFFENRIED, R. C. DOWALDSON
Electrophoretic fractionation of serum glycoproteins on cellulose acetate.
Clinical Chemistry - 1965, vol. II, n° 12, pp : 1058-1063.

- 46 - S. KRAUSS, M. SCHROTT and E.J. SARCIONE
Haptoglobin metabolism in Hoggkin's disease.
The American Journal of the Medical Sciences - August 1966.
- 47 - S. KRAUSS, E.J. SARCIONE
Synthesis of serum haptoglobin by the isolated perfused rat liver.
Biochim. Biophys. Acta - 1964, 90; p : 301.
- 48 - M. LAMOTTE
Initiation aux méthodes statistiques en biologie.
Paris - 1963, Masson et Cie Edit.
- 49 - C. LOMBART, M. NEBUT M. P. OLLIER, M. F. JAYLE et L. HARTMANN
(Rev. Franç. et Clin. Biol. 1968, 13, p. 258.)
- 50 - F. LUSTMAN, A. STOFFELS-DE SAINT GEORGES, D. ARDICH-VILI, L. KOULISCHER et H. DEMOL
La macroglobulinémie de Waldenström.
Acta Clin. Belgica, 1968, 23, 2, 67.
- 51 - M. F. MESNIER
Aspects biochimiques, physiocochimiques, immunochimiques de la macroglobulinémie de Waldenström.
(Journal de Médecine de Bordeaux N° 9, 1967, pp. 1248 à 1266)
- 52 - P. MICHON et F. STREIFF
Macroglobulinémie de Waldenström
(Masson et Cie, Editeurs - Paris - 1959)
- 53 - M. MONGIN, R. MURATORE, B. GABRIEL et J. OLMER
La dysglobulinémie du myélome et de la maladie de Waldenström
(Tours 1966 - Tome I - pp/ 171 - 180)
- 54 - J. MORETTI, M. WAKS et M. J. JAYLE
Dosage de l'haptoglobine par l'autoanalyseur technique
Ann. Biol. Clin. - 1967 - 25 , 1-2, pp : 149-154.
- 55 - J. MORETTI, G. BOUSSIER et M. F. JAYLE
Réalisation technique et première application de l'électrophorèse sur gel d'amidon.
Bull. Soc. Chim. Biol. - 1957 39, 593.

- 56 -J. MOULINIER, X. SERVANTIE et F. MESNIER

Les effets thérapeutiques de la plasmaphérèse dans la maladie de Waldenström.

(Journal de Med. de Bordeaux. N° 9, 1967, 1295-1300)

- 57 - H. MOURAY

Les phospholipides plasmatiques chez l'enfant.

(Thèse de Médecine : Paris 1960).

- 58 - R. NEDEY et A. CHAPMAN

Le bilan azoté dans les agressions aiguës.

(Soc. Med. des Hôp. de Paris 1968, 119, n° 12, pp. 985-993)

- 59 - J. OLMER M. MONGIN, R. MURATORE D. DENIZET

Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines

Masson et Cie, Editeurs - Paris- 1961.

- 60 - M. PAGET et P. COUSTENOBLE

Microelectrophorèse des glycoprotéines sériques sur acétate de cellulose gelatineux.

Ann. Biol. Clin. - 1966, 24, 1-2, 181-185.

- 61 - H. PIGUET, G. HERREMAN et Al.

L'hypervolémie au cours de la maladie de Waldenström.

Actes du VIe Congrès National de Transfusion Sanguine.

Tome I - Tours 1966.

- 62 - POPPER J. DE LA HUERGA, A. DUBIN, S. DANIEL,
H.A. KUCHNER , PH. C. DYMEWECZ et H. POPPER.

Studies of serum mucoprotein (Seromucoïd). I.A. turbidimetric method.

(J. Lab. Clin. Med. 1956, 47, 403).

- 63 - W.I. ROSENBLUM and R.M. ASOFSKY

Factors affecting blood viscosity in macroglobulinemic mice.

Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1968 - Vol. 71 -
n° 2 - pp. 201-211.

- 64 - E. SARCIONE, M. BOHNE and S. KRAUSS

Fed. Proc. 24, 230, 1965.

- 65 - JJ. SCHEIDEGGER

Une microméthode de l'immunoélectrophorèse.

Intern. Arch. of allergy and appl. immunology. - 1955, vol. 7
n° 2, pp : 103-110.

- 66 - H. E. SCHULTZE and J. F. HEREMANS

Molecular biology of human proteins
Nature and metabolism of Extracellular Proteins - vol. I,
Elsevier Publishing Company - Amsterdam, 1966.

- 67 - D. SCHWARTZ

Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Paris - 1963 - Editions Médicales - Flammarion.

- 68 - M. SELIGMAN et J. BADIN

Béta₂ macroglobulinémie familiale
Rev. Franç. et Et. Clin. et Biol. - 1962, 7, 1107.

- 69 - M. SELIGMAN

Les structures des immunoglobulines humaines.
Pres. Medic. - 1967, 75, n° 45.

- 70 - M. SELIGMAN

Recherches récentes sur les globulines myélomateuses humaines.
Actualités hématologiques, 1ère série, Masson et Cie - Paris
1967 pp : 143-156.

- 71 - O. SMITHIES

Zone electrophoresis in starch gels
Biochem. J. - 1955, 61, 629.

- 72 - W. STUDNITZ et M. NYMAN

Effect of androgens on alpha₂ globulins in women.
J. Clin. Endocrinol. - 1957 - 17, 910.

- 73 - S. E. SVEHAG, B. CHESEBRO, B. BLOTH

Ultrastructure of gamma M immunoglobulin and alpha₂ macroglobulin, Electron-Microscopic Study.
Science - 1967, vol. 158, 933.

- 74 - B. SWAHNE

Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 1962, 4, 99
Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 1953, 5, suppl. 9, 1114.

- 75 - E. F. TERRENOIRE

La synthèse protéique
C. N. R. S. - 1952.

- 76 - P. TIOLLAIS

Contribution à l'étude de l'haptoglobine et du séromucoïde
au cours des diverses formes de leucémies,
Thèse Médecine - Paris - 1968.

77- MARTA VEGH et MAGDOLNA BIHARI-VARGA

Correlation of serum lipid pattern with the concentration of mucopolysaccharids in normal and hyperlipemic human sera.
Clin. Chim. Acta - 1967, 16, pp : 371 - 375.

78 - J. WALDENSTROM

Macroglobulinemia

Advances in metabolic disorders - 1965, vol. II, pp. : 115-155
Academic Press New-York - London - 1965.

79 - J. WALDENSTROM

Monoclonal and polyclonal gammopathies and the biological system of gamma-globulins.

Progress. Allergy - 1962, 6, 320.

80 - P. WILKINSON, W. DAVIDSON et A. SOMMARIPA.

Turnover of ^{131}I -labeled autologous macroglobulin in Waldenström's macroglobulinemia.

Annals of International Medicine - 1966, vol. 65, n° 2, pp : 308-315.

81 - R. WURMSER

Synthèse protéique et maladies moléculaires.

Ann. Biol. Clin. - 1963, 21, 123.

82 - ZILVERSMIT et DAVIS

Dosage des phospholipides

Explorations biologiques en pédiatrie : Colin et Polonovski.

TABLE DES MATIERES

	Pages
- INTRODUCTION :	1
- CHAPITRE I - MATERIELS, METHODES et NOMENCLATURE	
I - Sérums étudiés	5
II - Méthodes utilisées pour l'analyse des sérums:	6
A - Méthodes chimiques	
B - Méthodes électrophorétiques et immunologiques	
C - Ultracentrifugation analytique	
III - Méthodes et calcul statistiques :	8
IV - Nomenclature adoptée :	9
- CHAPITRE II - RESULTATS	
I - Taux de référence des sérums normaux : ..	11
II - Résultats des sérums pathologiques (MGW):	14
A - Etude statique : données quantitatives,	
1 - Moyennes et erreurs standard :	14
a) - Tableau des valeurs	
b) - Remarques à propos de certaines données	
c) - Constantes de sédimentation $S_{20,W}^0$	
2 - Comparaison des moyennes :	16
a) - Fractions significativement augmentées,	
b) - Fractions significativement diminuées,	
B - Corrélations et distribution de fréquence:	19
1 - Corrélations entre les IgM et d'autres fractions sériques	

	Pages
2 - Corrélations entre fractions sériques prises deux à deux	20
a) - Système de cinq variables très corré- lées entre elles,	
b) - Etude des corrélations au sein des différents métabolismes	
c) - Etude des corrélations entre les fractions significativement reliées aux IgM	
3 - Distribution de fréquence :.....	22
C-Classement et critique des résultats : ...	23
III - Cas des macroglobulinémies très élevées (su- périeures à 40 g/l)	
A - Etude comparative des variations patholo- giques	
1 - Tableau des valeurs :.....	27
2 - Discussion des résultats :.....	28
B - Distribution de fréquence :.....	31
C - Répartition des sexes :.....	31
D - Conclusion :	32
- CHAPITRE III - DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS :	33
- CHAPITRE IV - CONCLUSION :.....	41
- BIBLIOGRAPHIE	

